

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Juni 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/050658 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 487/04**,
A61P 5/48

31, 89083 Ulm (DE). KAUFFMANN-HEFNER, Iris
[DE/DE]; Oelbachstrasse 10/1, 88448 Attenweiler (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013648

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Dezember 2003 (03.12.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
102 56 264.4 3. Dezember 2002 (03.12.2002) DE
103 09 927.1 7. März 2003 (07.03.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

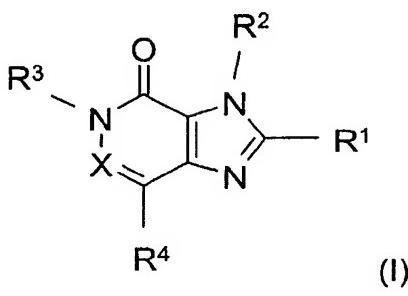
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED IMIDAZO-PYRIDINONES AND IMIDAZO-PYRIDAZINEONES, THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE SUBSTITUIERTE IMIDAZO-PYRIDINONE UND IMIDAZO-PYRIDAZINONE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



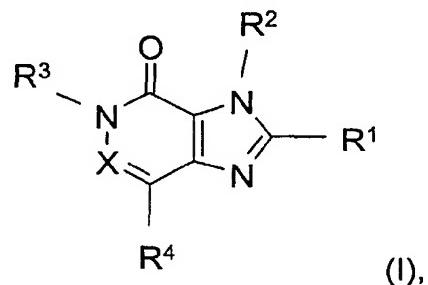
(57) Abstract: The invention relates to substituted imidazo-pyridinones and imidazo-pyridazineones of general formula (I) wherein R¹ - R⁴ are defined as in Claim, the tautomers thereof, the stereoisomers thereof, the mixtures thereof and the salts thereof, which have valuable pharmacological properties, especially an inhibitory effect on the activity of the enzyme dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazo-pyridinone und Imidazo-pyridazine der allgemeinen Formel (I), in der R¹ bis R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

WO 2004/050658 A1

Neue substituierte Imidazo-pyridinone und Imidazo-pyridazinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Imidazo-
5 pyridinone und Imidazo-pyridazinone der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
10 deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen
25 enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

5 R¹ eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminogruppe substituiert ist und durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine 6- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der die Methylengruppe in 4-

10 Position durch eine -NH- Gruppe ersetzt ist,

oder eine durch eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei die C₅₋₇-Cycloalkylgruppe durch eine Aminogruppe substituiert ist

15 oder ein Kohlenstoffatom in 3-Position der C₅₋₇-Cycloalkylgruppe durch eine -NH- Gruppe ersetzt ist,

R² eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

20

eine lineare oder verzweigte C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₅-Alkinylgruppe,

25 eine C₃₋₇-Cycloalkylmethylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl-, Thienylmethyl-, Pyrrolylmethyl-, Thiazolylmethyl-,

30 Imidazolylmethyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyridazinylmethyl- oder Pyrazinylmethylgruppe,

R³ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein Halogenatom, eine Cyano-, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine Methoxygruppe substituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

5

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

10 in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

15

eine (3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl)-carbonylmethylgruppe,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

20 eine Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Morphin-4-yl-, Pyridyl- oder Phenylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

25 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

30 die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

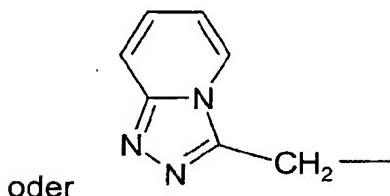
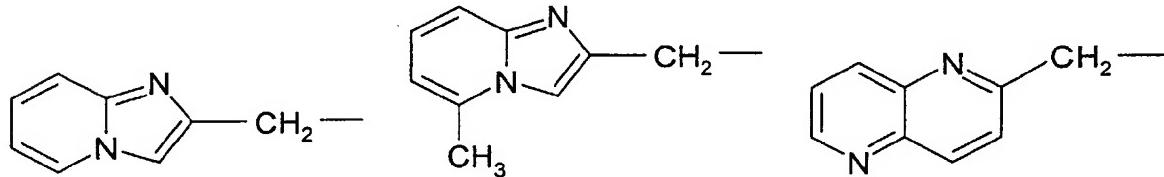
eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

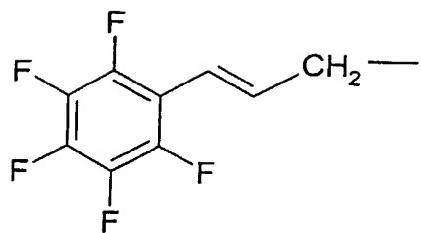
10 und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring, der gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, ankondensiert sein kann

15 und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des an kondensierten Phenylrings erfolgen kann,

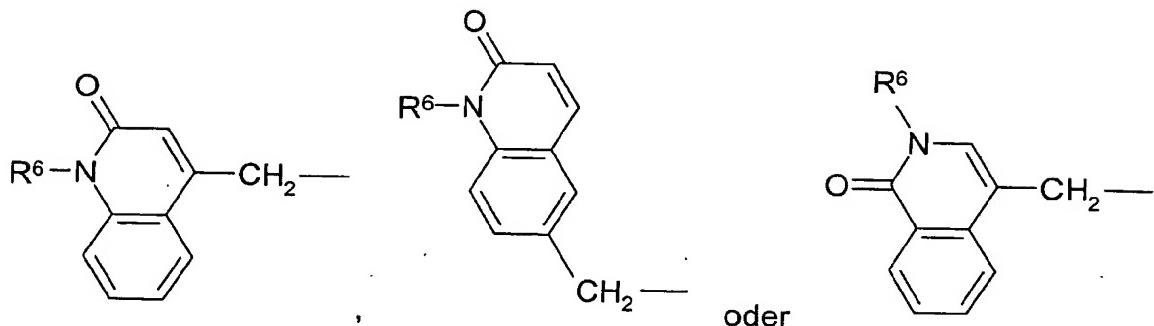
eine bicyclische Heteroarylalkylgruppe gemäß einer der Formeln



25 eine Gruppe der Formel



oder eine Gruppe der Formeln



5

in der R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

10 wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

15 und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

20

R¹ eine Piperazin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-pyrrolidin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, (2-Amino-cyclohexyl)-amino- oder Piperidin-3-yl-aminogruppe,

R² eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluoratome, durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

5

eine lineare oder verzweigte C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine Propin-3-yl- oder But-2-in-4-ylgruppe,

10 eine Cyclopropylmethylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe,

15

R³ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Cyano-, C₁₋₃-Alkyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenyl-C₁₋₂-alkyl- oder
20 Naphthyl-C₁₋₂-alkylgruppe,

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

25

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine (3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl)-carbonylmethylgruppe,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

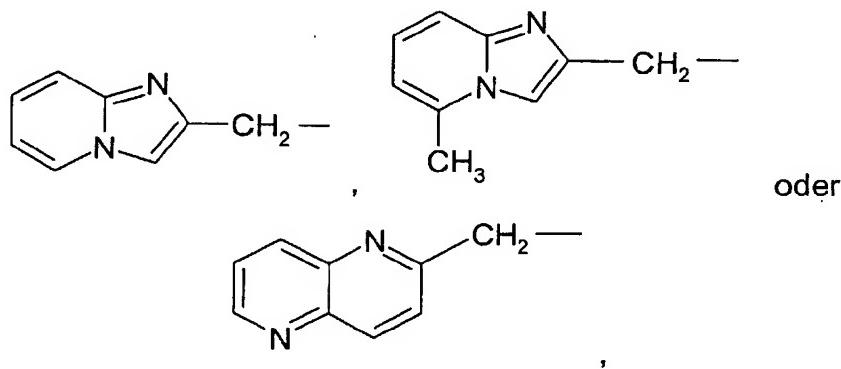
eine Heteraryl-methylgruppe,

5 wobei unter dem Ausdruck „Heterarylgruppe“ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Pyridyl- oder Phenylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiadiazolyl- oder Thienylgruppe zu verstehen ist,

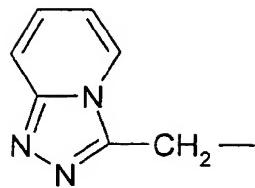
10 und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heterarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring, der gegebenenfalls durch ein Chloratom, durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, 15 ankondensiert sein kann

und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des an kondensierten Phenylrings erfolgen kann,

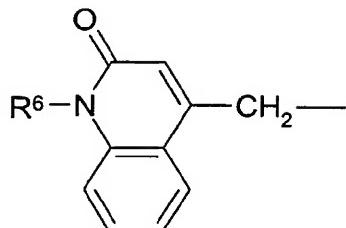
20 eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methyl-gruppe der Formeln



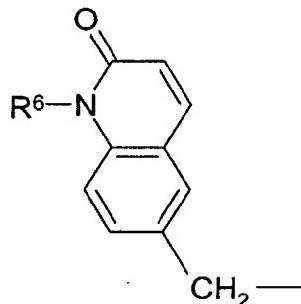
25 eine 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-gruppe der Formel



oder eine Gruppe der Formeln



oder



5

in der R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

10 wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

15 und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

20 insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X, R², R³ und R⁴ wie oben erwähnt definiert sind und

R¹ eine 3-Amino-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- 5 Eine zweite Untergruppe der bevorzugten Verbindungen betrifft diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X, R¹, R³ und R⁴ wie oben erwähnt definiert sind und

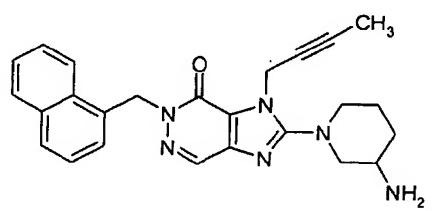
- 10 R² eine 3-Methylallyl-, eine 3,3-Dimethylallyl- oder eine But-2-in-4-ylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

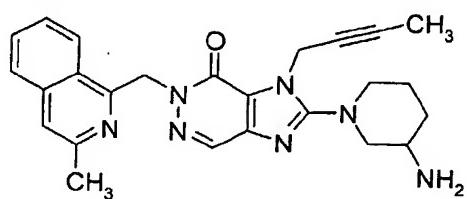
Besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

- (1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



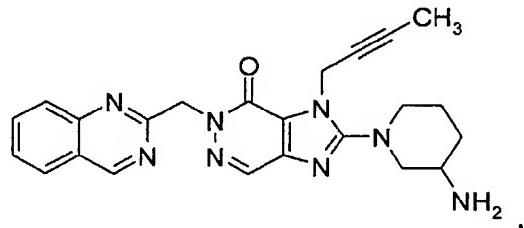
20

- (2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but2-inyl-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

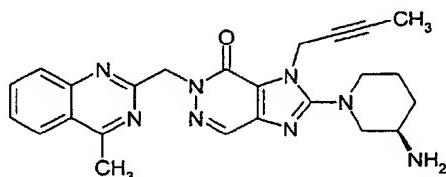


25

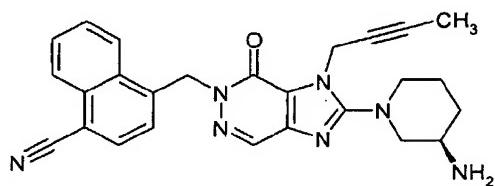
- (3) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



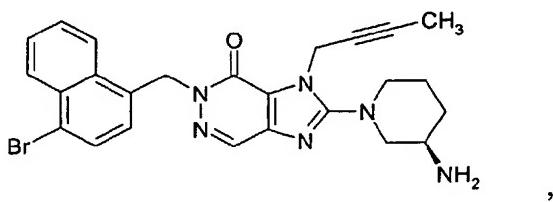
- 5 (4) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



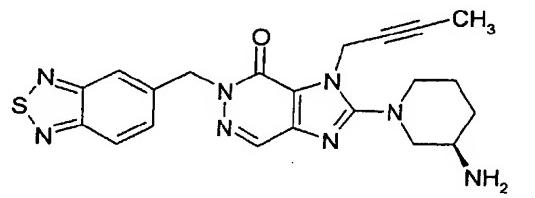
- 10 (5) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-cyano-naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- (6) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-bromnaphth-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

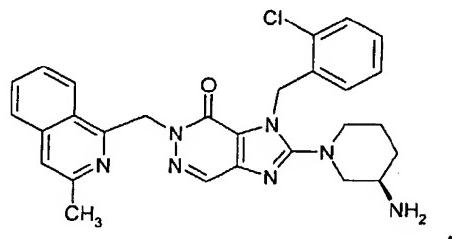


- (7) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



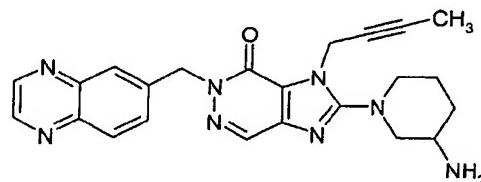
5

- (8) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-chlorobenzyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

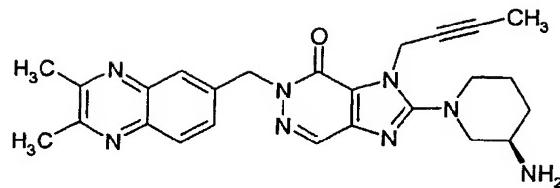


10

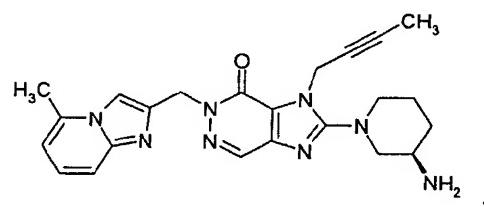
- (9) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 15 (10) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(2,3-dimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

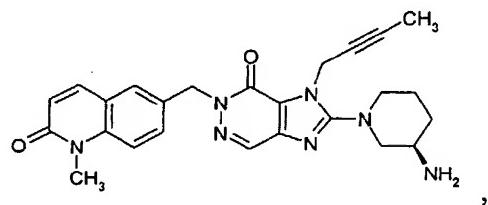


- (11) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(5-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



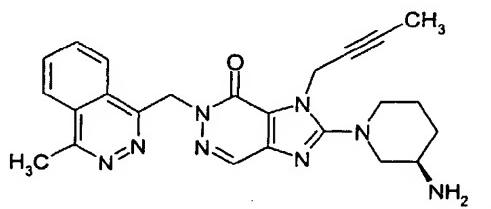
5

- (12) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(1-methyl-1*H*-chinolin-2-on-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



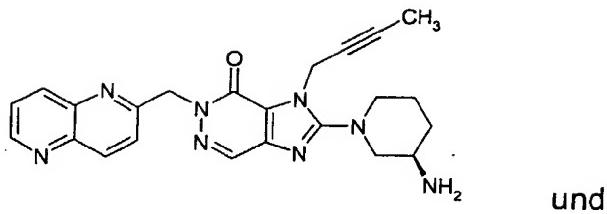
10

- (13) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-methyl-phthalazin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

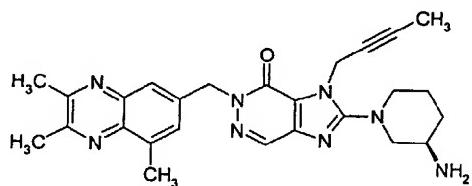


15

- (14) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-([1,5]naphthyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- (15) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



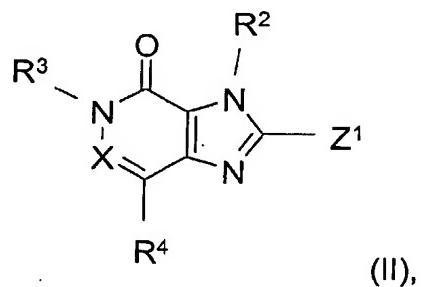
sowie deren Enantiomere und deren Salze.

10

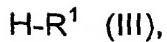
Erfnungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

15



in der X, R², R³ und R⁴ wie eingangs erwähnt definiert sind und Z¹ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-20 sulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel

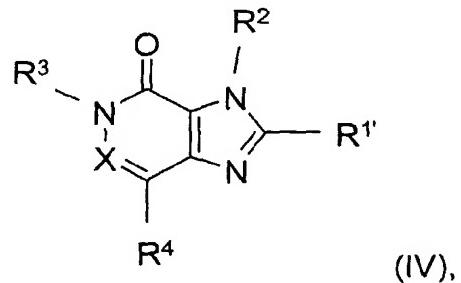


in der R^1 wie eingangs definiert ist.

- 5 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylen-glycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base,
- 10 z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10
- 15 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß des Amins der allgemeinen Formel $\text{R}^4\text{-H}$ durchgeführt werden.

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel

20



- in der R^2 , R^3 und R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind und
- 25 R^1' eine der eingangs für R^1 erwähnten Gruppen bedeutet, in der die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts,

- 5 Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

- 10 die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol
15 oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C abspalten lässt,

- die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen
20 wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

- die Carbobenzylloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise
25 Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen –20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen
30 zwischen 0°C und Raumtemperatur.

Gewünschtenfalls wird anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendet Schutzrest abgespalten und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt und/oder

- 5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-,

- 10 Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

- 15 Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydro-pyranylgruppe,

- 20 als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe und

- 25 als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

- 30 Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder

Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

5

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

15

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

20

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

25

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

30

Die Spaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethyl-

methylketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.

- Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt 5 beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.
- 10 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.
- 15 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 20 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, 25 anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen

oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Mentyloxycarbonyl in Betracht.

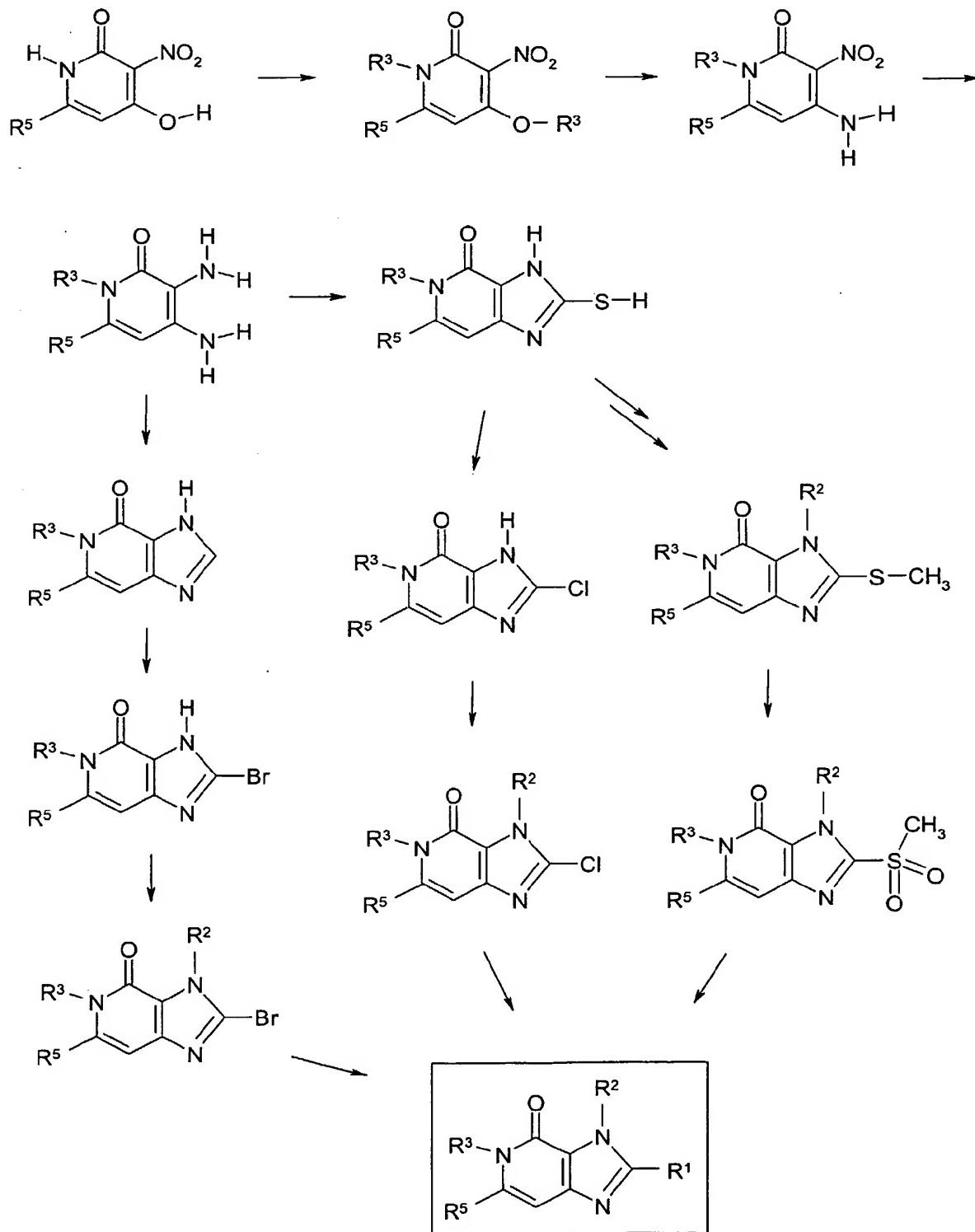
Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch die in Schema 1 bis 5 dargestellten Synthesewege. Bevorzugt ist die in Schema 4 wiedergegebene Synthese.

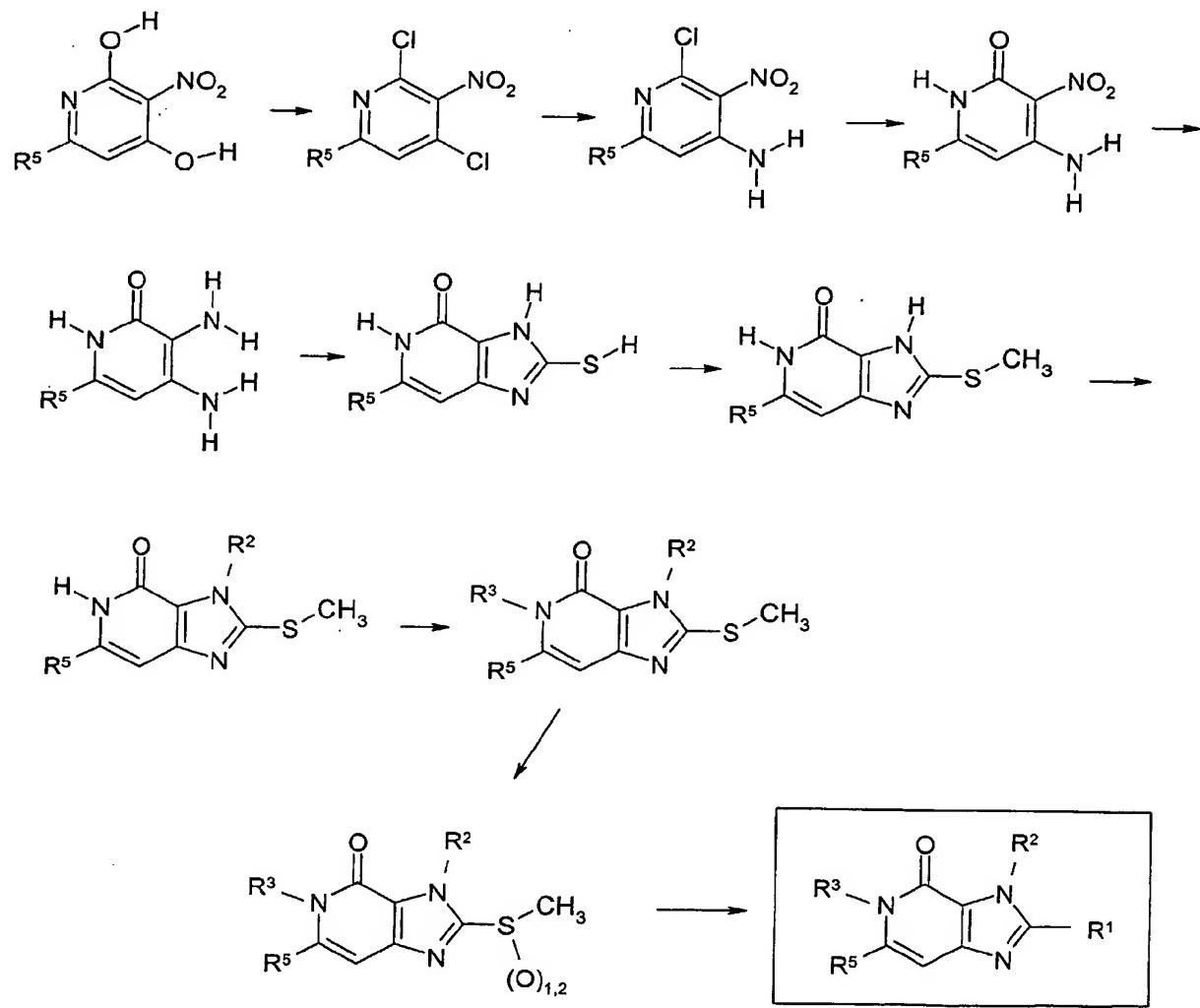
Schema 1:

möglicher Syntheseweg zu den substituierten
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-onen



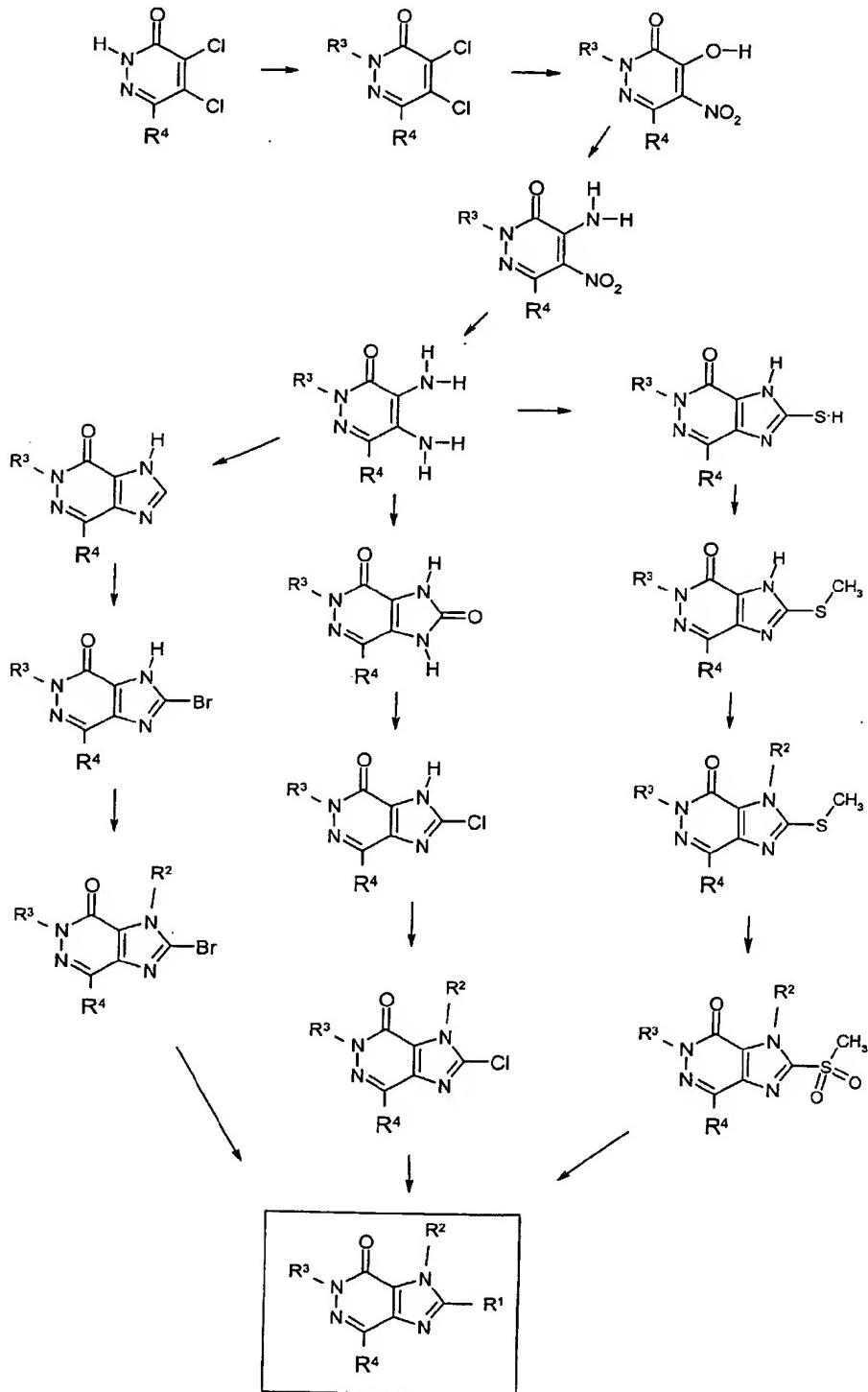
Schema 2:

möglicher alternativer Syntheseweg zu den substituierten
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-onen



Schema 3:

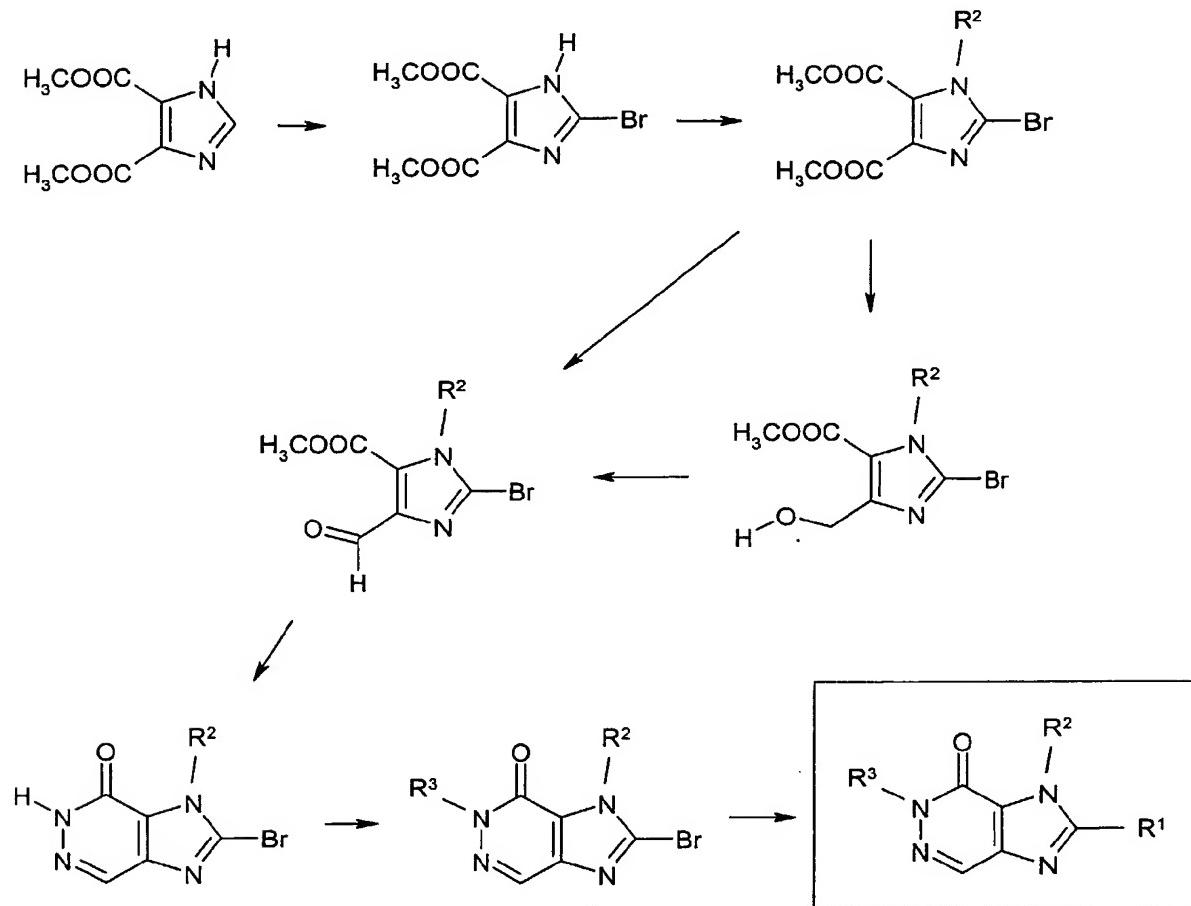
möglicher Syntheseweg zu den substituierten
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen



Schema 4:

möglicher alternativer Syntheseweg zu den substituierten
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen

5

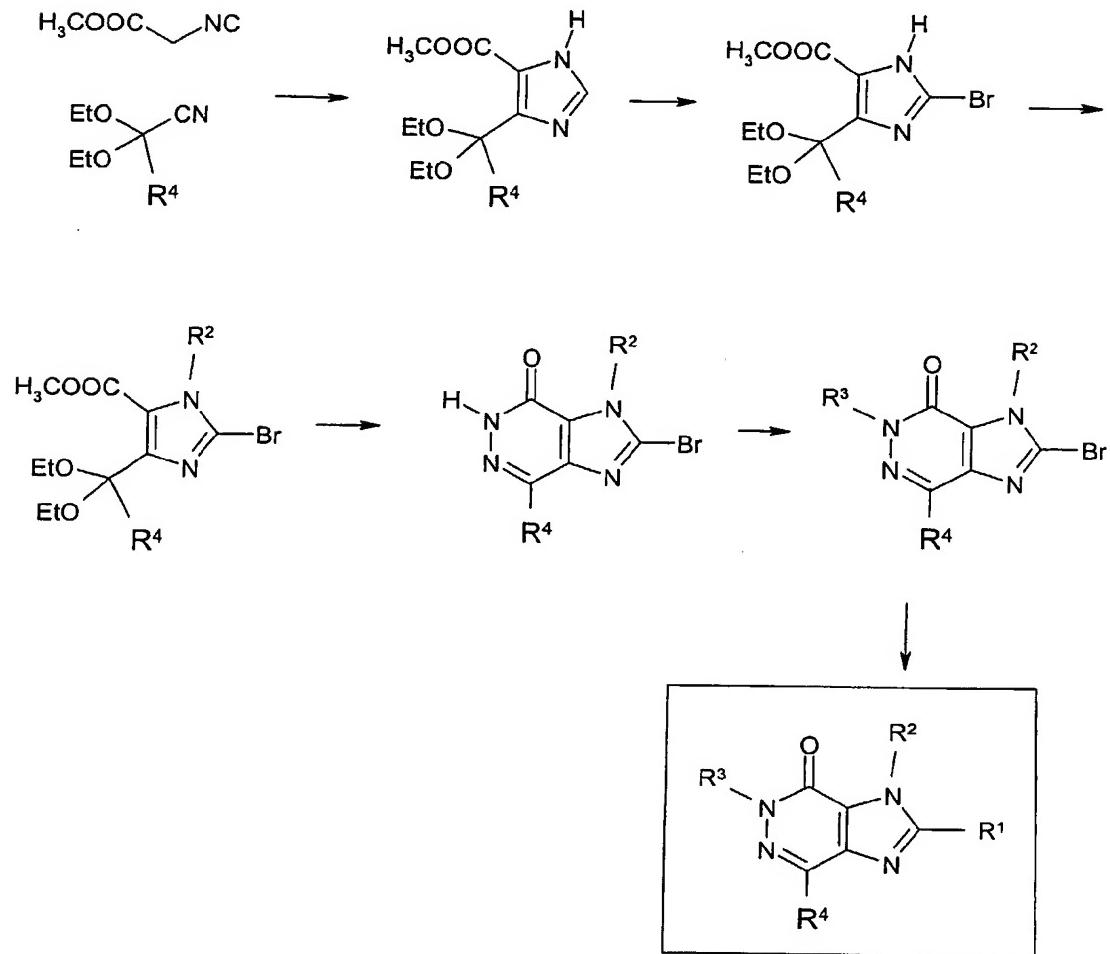


10

Schema 5:

weiterer möglicher Syntheseweg zu den substituierten
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen

5



Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

5

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein
10 Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde
15 von in einem Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

20

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2
25 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen,
30 wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die

Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC₅₀ Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP-IV-Hemmung IC ₅₀ [nM]
2	13
7	5.4
182	1.2
191	14
195	17
202	9.8
205	5.4
217	10

5

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 2 an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

10

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeig-

net, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B.

GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet,

- 5 daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im
- 10 Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird
- 15 erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren sind
- 20 die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten

- 25 Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4)
- 30 oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der

Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterolresorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, 5 gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder β 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677. Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All 10 Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 15 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Für die Synthese der Verbindungen, die eine chirale 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe enthalten, wurde das entsprechende chirale Reagenz, nämlich (*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin als Ausgangsmaterial verwendet. (*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin wurde ausgehend von (*R*)-1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin, welches analog dem literaturbekannten (*S*)-Enantiomer hergestellt wurde (s. Moon, Sung-Hwan; Lee, Sujin; *Synth.Commun.*; 28; 21; 1998; 3919-3926), wie folgt hergestellt:

Ca. 2 g (*R*)-1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin in 20 ml Methanol werden 24 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3 bar in Gegenwart von 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) hydriert. Danach wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingeengt.

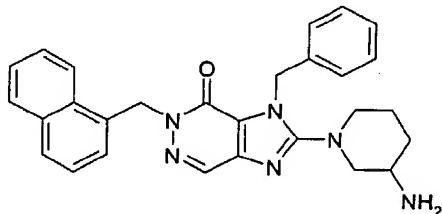
Schmelzpunkt: 119°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 201 [M+H]⁺

15

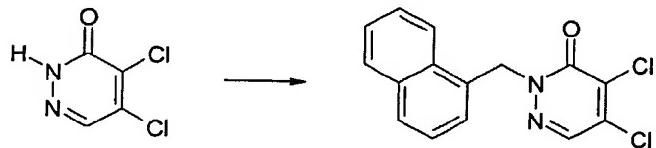
Beispiel 1

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-benzyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



20

1 a) 4,5-Dichlor-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on



Zu einer Lösung von 10.0 g (60.61 mMol) 4,5-Dichlor-3-hydroxy-pyridazin in 50 ml Dimethylsulfoxid wurden 9.0 g (65 mMol) Kaliumcarbonat gegeben, dann 9.42 g (63 mMol) 1-(Chlormethyl)-naphthalin zugesetzt und 17 Stunden bei 50°C gerührt. Die dunkle Lösung wurde nach dem Abkühlen mit 300 ml dest. Wasser versetzt, 5 dann 300 ml Dichlormethan eingerührt, über Celite abgesaugt, die wäßrige Phase abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 250 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung über Kieselgel filtriert und dann eingeengt. Der Rückstand 10 wurde mit Petrolether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 67.6% der Theorie.

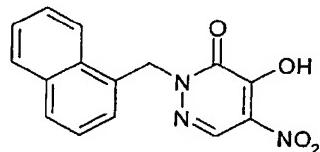
$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$ (305.17)

Rf-Wert: 0.71 (Kieselgel, Dichlormethan)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 305/7$ (Cl)

15

1 b) 4-Hydroxy-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on



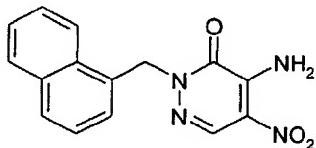
Zu einer Lösung von 12 g (39.3 mMol) 4,5-Dichlor-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on in 120 ml Dimethylformamid wurde eine Lösung von 11.04 g (160 mMol) Natriumnitrit in 40 ml Wasser gegeben und das Gemisch 24 Stunden bei 85°C gerührt. Dann wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit einer Mischung aus 30 ml halbkonzentrierter Salzsäure und 30 ml Ethanol verrührt, 20 wobei das Produkt kristallisierte. Es wurde abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 81.7% der Theorie

$C_{15}H_{11}N_3O_4$ (297.27)

Rf-Wert: 0.32 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

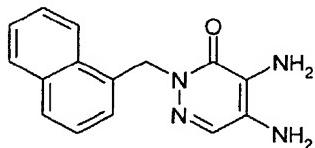
1 c) 4-Amino-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on



- 5 9.4 g (31.6 mMol) 4-Hydroxy-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on wurden mit 150 ml gesättigter methanolischer Ammoniaklösung versetzt und in der Rothbombe 24 Stunden auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer auf ca. 40 ml Volumen eingengt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert.
- 10 Ausbeute: 53.4% der Theorie
 $C_{15}H_{12}N_4O_3$ (296.29)
Rf-Wert: 0.68 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 50 : 1)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 297$
 $(M - H)^- = 295$

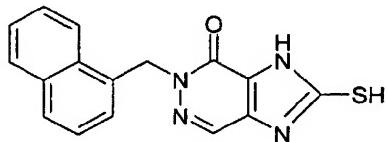
15

1 d) 4,5-Diamino-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on



- 20 5 g (16.88 mMol) 4-Amino-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on, gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran, wurden unter Zusatz von 250 mg Platinoxid in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur und 2 atm H_2 reduziert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingengt und das so erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.
Ausbeute: 99% der Theorie
25 $C_{15}H_{14}N_4O$ (266.3)
Rf-Wert: 0.14 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

1 e) 2-Mercapto-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



5

Zu einer Lösung von 4.4 g (16.5 mMol) 4,5-Diamino-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on in 100 ml Tetrahydrofuran wurden 4.99 g (28.0 mMol) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit ca. 30 ml Wasser versetzt, mit Salzsäure schwach angesäuert, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

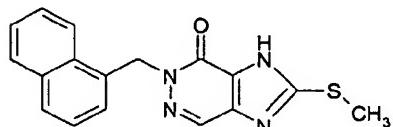
10 Ausbeute: 98% der Theorie

C₁₆H₁₂N₄OS (308.36)

Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

15 Massenspektrum: (M – H)[–] = 307

1 f) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



20

Zu einer Suspension von 5.3 g (17.19 mMol) 2-Mercapto-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 100 ml Dichlormethan und 100 ml Methanol wurden 2.38 g (17.2 mMol) Kaliumcarbonat und 1.07 ml (17.20 mMol) Jodmethan gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit ca. 30 ml Wasser versetzt, mit 2N Salzsäure angesäuert, das so erhaltene Produkt abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 54.1% der Theorie

C₁₇H₁₄N₄OS (322.39)

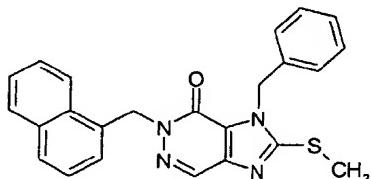
Rf-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 50 : 1)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 323

- 5 ¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 2.70 (s, 3H); 5.81 (s, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.86 (dd, 1H); 7.95 (dd, 1H); 8.29 (dd, 1H); 8.38 (s, 1H), 13.85 (breites s, 1H) ppm.

1 g) 3-Benzyl-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-

10 imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Eine Lösung von 1.0 g (3.10mMol) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 15 ml Dimethylformamid wurde mit 547 mg

- 15 (3.20 mMol) Benzylbromid und dann mit 442 mg (3.20 mMol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit ca. 40 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 15 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kiesel-
- 20 gel; Elutionsmittel: Petrolether mit 10 – 20% Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 54.7% der Theorie

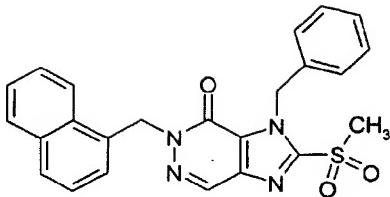
C₂₄H₂₀N₄OS (412.52)

Rf-Wert: 0.77 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 1 : 1)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 413

25

1 h) 3-Benzyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Eine Lösung von 700 mg (1.70 mMol) 3-Benzyl-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 30 ml konzentrierter Essig-
5 säure wurde unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 395 mg (2.50 mMol) Kaliumpermanganat versetzt und weitere zwei Stunden ge-
rührt. Da die Oxidation noch nicht vollständig war, wurden weitere 150 mg Kalium-
permanganat, gelöst in 5 ml Wasser, zugegeben und nochmals zwei Stunden ge-
rührt. Die Reaktionslösung wurde danach mit 0.5 g Natriumhydrogensulfit versetzt,
10 dann mit ca. 40 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extra-
hiert. Die organischen Extrakte wurden mit 5%iger Natriumhydrogensulfit-Lösung,
dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem
Einengen gewonnene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kiesel-
gel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1% Ethanol) gereinigt.

15 Ausbeute: 55.7% der Theorie

C₂₄H₂₀N₄O₃S (444.52)

Rf-Wert: 0.41 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 7 : 3)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 445

20 1 i) [1-(1-Benzyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

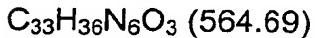


200 mg (0.45 mMol) 3-Benzyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 600 mg (3.0 mMol) Piperidin-3-yl-

carbaminsäure-tert.-butylester wurden zusammen unter Stickstoff 16 Stunden bei 150°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 30 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 1N Natronlauge gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Das nach dem Einengen erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromato-

- 5 graphie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 – 2% Ethanol) gereinigt.
Ausbeute: 26.6% der Theorie

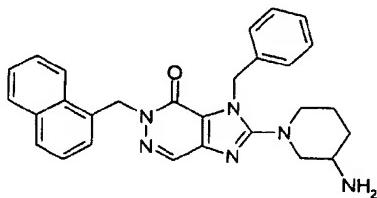


Rf-Wert: 0.59 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 565$

10

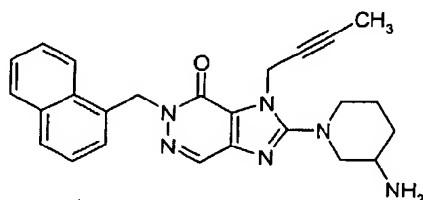
1 j) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-benzyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on – Hydrochlorid



- 15 Eine Lösung von 60 mg (0.106 mMol) [1-(1-Benzyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester in 5 ml Dichlormethan wurde mit 0.5 ml Trifluoressigsäure versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 5 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung mit 1N
20 Natronlauge und Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde erneut eingedampft, der Rückstand in einer Mischung aus je 3 ml Diethylether und Aceton gelöst und durch Zutropfen von etherischer Salzsäure das Hydrochlorid des Produktes ausgefällt. Dieses wurde abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 37.7% der Theorie
- 25 $C_{28}H_{28}N_6O \times HCl$ (501.04)
Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 465$

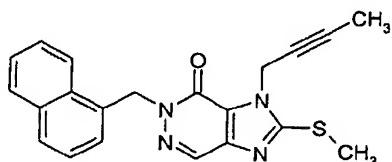
Beispiel 2

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



5

2 a) 3-(But-2-inyl)-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



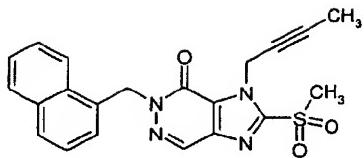
- 10 Eine Lösung von 900 mg (2.79 mMol) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on (Beispiel 1f) in 15 ml Dimethylformamid wurde mit 415 mg (3.0 mMol) Kaliumcarbonat und 399 mg (3.0 mMol) 1-Brom-2-butin versetzt und acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch mit ca. 30 ml Wasser verdünnt und mit Natriumchlorid gesättigt, wobei
15 das Reaktionsprodukt auskristallisierte. Es wurde abgesaugt und durch Säulen-chromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel: Petrolether mit 10 – 50% Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 71.7% der Theorie

C₂₁H₁₈N₄OS (374.47)

- 20 Rf-Wert: 0.69 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 1 : 1)
Massenspektrum: (M + H)⁺ = 375

2 b) 3-(But-2-inyl)-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Eine Lösung von 600 mg (1.60 mMol) 3-(But-2-inyl)-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 30 ml Eisessig wurde
5 tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 500 mg Kaliumpermanganat in 20 ml Wasser versetzt. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wurde eine Natriumhydrogensulfatlösung zugetropft, bis das Reaktionsgemisch nahezu wieder entfärbt war. Dann wurde mit ca. 50 ml Wasser verdünnt und mit Natriumchlorid gesättigt. Das dabei ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt und durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid; Elutionsmittel: Dichlormethan) gereinigt.
10 Ausbeute: 43.0% der Theorie

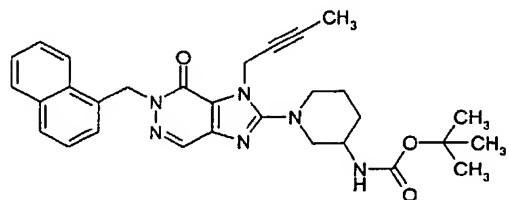
$C_{21}H_{18}N_4O_3S$ (406.47)

Rf-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

15 Massenspektrum: $(M + H)^+ = 407$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.80$ (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 5.61 (s, 2H); 5.85 (s, 2H); 7.30 (dd, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.90 (dd, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.64 (s, 1H) ppm.

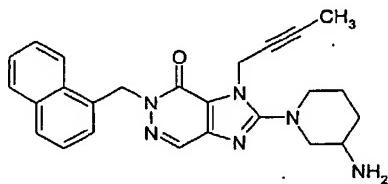
20 **2 c) [1-(1-(But-2-inyl)-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester**



Eine Mischung aus 260 mg (0.64 mMol) 3-(But-2-inyl)-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 800 mg (3.99
25

- mMol) Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert.-butylester wurde unter Stickstoff zwei Stunden bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde in ca. 15 ml Dichlormethan gelöst, mit verdünnter Ammoniaklösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Einengen erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 – 5% Ethanol) gereinigt
- Ausbeute: 35.6% der Theorie
- $C_{30}H_{34}N_6O_3$ (526.64)
- Rf-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)
- Massenspektrum: $(M + H)^+ = 527$

2 d) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



- Eine Lösung von 120 mg (0.23 mMol) [1-(1-(But-2-inyl)-6-naphthalin-1-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester und 1.0 ml Trifluoressigsäure in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur drei Stunden gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 15 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 1N Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 2 – 5% Ethanol) gereinigt. Das Produkt wurde in 8 ml Essigester gelöst, und durch Zutropfen von etherischer Salzsäure wurde das Hydrochlorid gefällt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 66.3% der Theorie

$C_{25}H_{26}N_6O \times HCl$ (462.99)

Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 427$

¹H-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ = 1.69 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.80 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.88 (dd, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.40 (breites s, 3H) ppm.

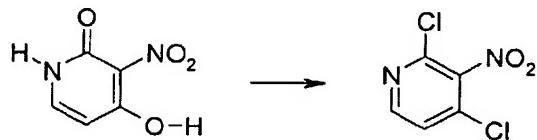
5

Beispiel 3

3,5-Dibenzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

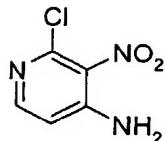


10 **3 a)** 2,4-Dichlor-3-nitropyridin



Eine Lösung von 30.0 g (0.192 Mol) 2,4-Dihydroxy-3-nitropyridin in 300 ml Phosphoroxychlorid wurde 50 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann ca. 200 ml Phosphoroxychlorid abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser (ca. 300 ml) zersetzt.
 15 Die so erhaltene dunkle Lösung wurde zweimal mit je 150 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulen-chromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan).
 20 Ausbeute: 75% der Theorie.
 Rf-Wert: 0.88 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
 Massenspektrum: $M^+ = 192/4/6$

3 b) 4-Amino-2-chlor-3-nitropyridin



Eine Lösung von 28.0 g (0.193 Mol) 2,4-Dichlor-3-nitropyridin in 300 ml mit Ammoniak gesättigtem Ethanol wurde bei Raumtemperatur vier Tage lang gerührt, dann

- 5 zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 5 % Ethanol). Ausbeute: 71% der Theorie.

C₅H₄ClN₃O₂ (173.56)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 174/6

10

3 c) 4-Amino-2-hydroxy-3-nitropyridin



Eine Lösung von 18.0 g (104 mMol) 4-Amino-2-chlor-3-nitropyridin in 120 ml Di-

- 15 methylsulfoxid und 30 ml Wasser wurde vier Stunden bei 130°C gerührt. Die Lösung wurde dann abgekühlt und über Nacht unter Eiskühlung stehengelassen. Das dabei auskristallisierte Produkt wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

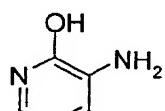
Ausbeute: 69% der Theorie.

20 C₅H₅N₃O₃ (155.11)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 156

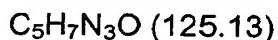
(M-H)⁻ = 154

3 d) 3,4-Diamino-2-hydroxypyridin



11.0 g (71 mMol) 4-Amino-2-hydroxy-3-nitropyridin wurden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur durch katalytische Hydrierung (Pd/C 10%) reduziert.

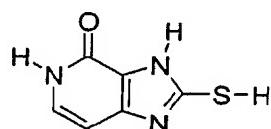
5 Ausbeute: 83% der Theorie.



Massenspektrum: $(M + H)^+ = 126$

3 e) 2-Mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

10



Eine Suspension von 5.0 g (39.96 mMol) 3,4-Diamino-2-hydroxypyridin und 12.82 g (80.0 mMol) Kalium-ethylxanthogenat in 100 ml Ethanol wurde drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt
 15 und mit ca. 20 ml Diethylether versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit ca. 10 ml Diethylether gewaschen, getrocknet, in ca. 30 ml Wasser gelöst und diese Lösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 15 ml Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 82% der Theorie.

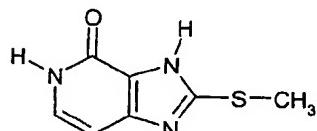
20 $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{OS} \quad (167.19)$

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 168$

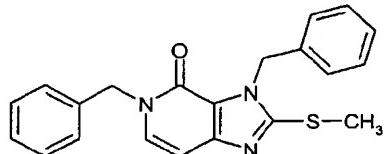
$(M - H)^- = 166$

3 f) 2-Methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

25



- Zu einer Suspension von 5.30 g (31.7 mMol) 2-Mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 100 ml Dichlormethan und 50 ml Methanol wurden 4.38 g (31.7 mMol) Kaliumcarbonat und 1.97 ml (31.7 mMol) Methyljodid gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden weitere 15 ml
- 5 Methanol zugegeben und ungelöste Bestandteile abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 5-25% Ethanol). Ausbeute: 96% der Theorie.
- $C_7H_7N_3OS$ (181.22)
- 10 Rf-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 182$
 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.62$ (s, 3H); 6.40 (breites s, 1H); 7.03 (d, 1H); 11.12 (breites s, 1H); 12.95 (breites d, 1H) ppm.
- 15 3 g) 3,5-Dibenzyl-2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Zu einer Lösung von 362 mg (2.0 mMol) 2-Methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo-[4,5-c]pyridin-4-on in 5.0 ml Dimethylformamid wurden 553 mg (4.0 mMol) Kaliumcarbonat und 0.48 ml (4.0 mMol) Benzylbromid gegeben und diese Mischung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet und eingeengt, das so erhaltene Rohprodukt durch Säulen-chromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0-3%

20 Ethanol).

Ausbeute: 26% der Theorie.

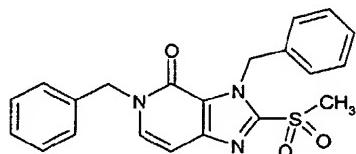
$C_{21}H_{19}N_3OS$ (361.47)

Rf-Wert: 0.62 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 362$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.67$ (s, 3H); 5.21 (s, 2H); 5.62 (s, 2H); 6.63 (d, 1H); 7.20 – 7.37 (m, 10 H); 7.56 (d, 1H) ppm.

5 3 h) 3,5-Dibenzyl-2-methansulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Zu einer Lösung von 181 mg (0.50 mMol) 3,5-Dibenzyl-2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 190 mg (1.10 mMol) 3-Chlor-peroxybenzoësäure in 5 ml Dichlormethan tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde noch weitere 30 Minuten gerührt, dann das Reaktionsgemisch mit ca. 25 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt, in dem ca. 20% der Methansulfinyl-Verbindung enthalten war, wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

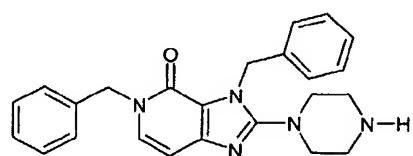
Ausbeute: ca. 75% der Theorie

$C_{21}H_{19}N_3O_3S$ (393.47)

Rf-Wert: 0.66 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

20 Massenspektrum: $(M + H)^+ = 394$

3 i) 3,5-Dibenzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



860 mg (10 mMol) Piperazin wurden unter Kühlung tropfenweise mit 660 mg (11 mMol) Eisessig versetzt, dann 180 mg 3,5-Dibenzyl-2-methansulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on (Rohprodukt aus Beispiel 3 h) hinzugefügt und das Gemisch 24 Stunden bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden ca. 10 ml Wasser zugegeben, mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt und das Gemisch dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 20 – 60% Essigester) gereinigt.

10 Ausbeute: 5.5% der Theorie

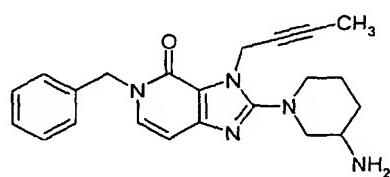
$C_{24}H_{25}N_5O$ (399.50)

Rf-Wert: 0.28 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 7 : 3)

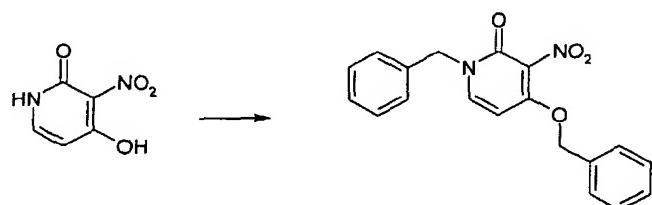
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 400$

15 Beispiel 4

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-5-benzyl-3-(but-2-inyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



20 4 a) 1-Benzyl-4-benzyloxy-3-nitro-pyridin-2-on



Eine Lösung von 4.68 g (30 mMol) 2,4-Dihydroxy-3-nitro-pyridin in 100 ml Dimethylformamid wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit 2.88 g (60 mMol) einer 50%igen Suspension von Natriumhydrid in Paraffinöl versetzt und 15 Minuten gerührt. Dann wurden 8.91 ml (75 mMol) Benzylbromid hinzugefügt und

5 24 Stunden bei 80°C gerührt. Die Lösung wurde dann vorsichtig in ca. 250 ml Wasser eingerührt und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung

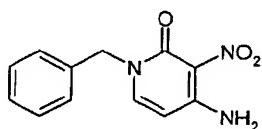
10 weiterverarbeitet.

Ausbeute: 59% der Theorie.

C₁₉H₁₆N₂O₄ (336.35)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 337

15 **4 b) 4-Amino-1-benzyl-3-nitro-pyridin-2-on**



Zu einer Lösung von 5.5 g (16.3 mMol) 1-Benzyl-4-benzyloxy-3-nitro-pyridin-2-on in 50 ml Dichlormethan wurden 20 ml einer gesättigten ethanolischen

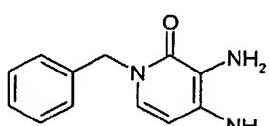
20 Ammoniaklösung gegeben und im geschlossenen Kolben 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 97% der Theorie.

C₁₂H₁₁N₃O₃ (245.24)

25 Rf-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1)

4 c) 1-Benzyl-3,4-diamino-pyridin-2-on



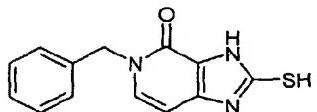
3.9 g (15.9 mMol) 4-Amino-1-benzyl-3-nitro-pyridin-2-on, gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran, wurden über Platinoxid bei 50 psi H₂-Druck und Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat eingedampft und der Rückstand roh weiterverarbeitet.

Ausbeute: 99% der Theorie.

C₁₂H₁₃N₃O (215.26)

4 d) 5-Benzyl-2-mercaptop-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

10



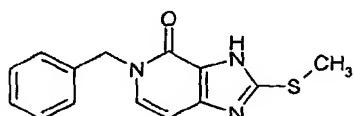
Eine Lösung von 3.40 g (15.8 mMol) 1-Benzyl-3,4-diamino-pyridin-2-on und 4.99 g (28.0 mMol) N,N'-Thiocarbonyl-diimidazol in 200 ml Tetrahydrofuran wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann eingedampft, der Rückstand mit ca. 50 ml Wasser versetzt, mit 2N Salzsäure auf pH 7 eingestellt und diese Lösung ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit ca. 50 ml Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

15 Ausbeute: 98% der Theorie.

C₁₃H₁₁N₃OS (257.32)

20 Rf-Wert:: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

4 e) 5-Benzyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



25 4.0 g (15.55 mMol) 5-Benzyl-2-mercaptop-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on wurden in einer Mischung aus 100 ml Dichlormethan und 50 ml Methanol

suspendiert, dann 2.15 g (15.55 mMol) Kaliumcarbonat und 0.97 ml (15.55 mMol) Jodmethan zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde filtriert, das Filtrat eingeengt und der Rückstand roh weiter umgesetzt. Ausbeute: 94% der Theorie.

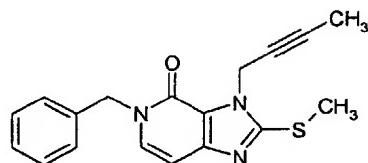
5 C₁₄H₁₃N₃OS (271.34)

Rf-Wert:: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 272

4 f) 5-Benzyl-3-(but-2-inyl)-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-

10 on



Zu einer Lösung von 4.0 g (14.7 mMol) 5-Benzyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on und 1.31 ml (15.0 mMol) 1-Brom-2-buten in 100 ml

15 Dimethylformamid wurden 2.07 g (15.0 mMol) Kaliumcarbonat gegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden dann ca. 200 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben und dreimal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde 20 durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 2% Ethanol).

Ausbeute: 48% der Theorie.

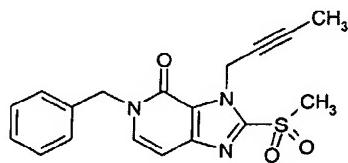
C₁₈H₁₇N₃OS (323.42)

Rf-Wert:: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

25 ¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.78 (s, 3H); 2.70 (s, 3H); 5.18 (s, 2H); 5.23 (s, 2H); 6.61 (d, 1H); 7.23 – 7.38 (m, 5H); 7.53 (d, 1H) ppm.

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 324

4 g) 5-Benzyl-3-(but-2-inyl)-2-methylsulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



- 5 Zu einer Lösung von 400 mg (1.24 mMol) 5-Benzyl-3-(but-2-inyl)-2-methylsulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 10 ml konzentrierter Essigsäure wurde langsam unter Rühren eine Lösung von 316 mg (2.0 mMol) Kaliumpermanganat in 10 ml Wasser getropft. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wurden 400 mg Natriumbisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) hinzugefügt und mit ca. 30 ml Wasser verdünnt. Es
10 wurde fünfmal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert, die Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

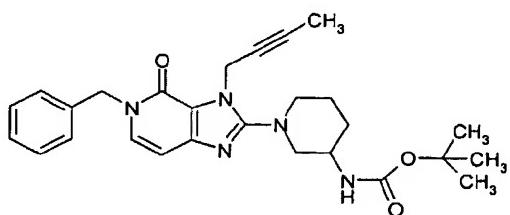
Ausbeute: 50% der Theorie.

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (355.42)

- 15 Rf-Wert:: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1)
Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 356$

4 h) [1-(5-Benzyl-3-(but-2-inyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

20



Ein Gemisch aus 220 mg (0.62 mMol) 5-Benzyl-3-(but-2-inyl)-2-methylsulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on und 781.1 mg (3.90 mMol) Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester wurde unter Stickstoff 5 Stunden auf 170°C erhitzt.

- 25 Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das so erhaltene Rohprodukt

durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 3% Ethanol).

Ausbeute: 23% der Theorie

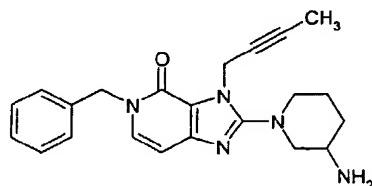
C₂₇H₃₃N₅O₃ (475.60)

5 Rf-Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: M⁺ = 475

(M + H)⁺ = 476

10 4 i) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-5-benzyl-3-(but-2-inyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Eine Lösung von 70.0 mg (0.147 mMol) [1-(5-Benzyl-3-(but-2-inyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester und 0.5 ml Trifluoressigsäure in 3.0 ml Dichlormethan wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand in ca. 5 ml Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wurde mit ca. 5 ml 1N Natronlauge gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in ca. 3 ml Essigester gelöst, und durch Zutropfen von etherischer Salzsäure wurde das Produkt als Hydrochlorid gefällt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 41% der Theorie.

C₂₂H₂₅N₅O x HCl (411.94)

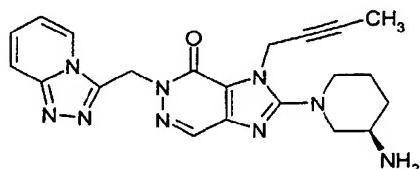
Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

25 Massenspektrum: M⁺ = 375

(M + H)⁺ = 376

Beispiel 6

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-[[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmethyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on-Hydrochlorid



5

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 72% der Theorie.

10 C₂₁H₂₃N₉O (417.48)

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 418

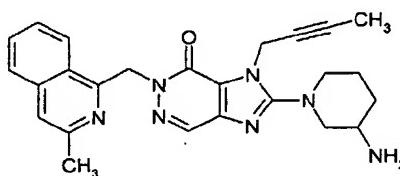
¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.70 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 5.98 (s, 2H); 7.45 (t, 1H); 7.90 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.50 (breites s, 3H);

15 8.98 (d, 1H) ppm.

Beispiel 7

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20



Hergestellt analog Beispiel 1j aus {1-[1-(But-2-inyl)-6-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbonsäure-tert-butylester und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

25 Ausbeute: 57% der Theorie.

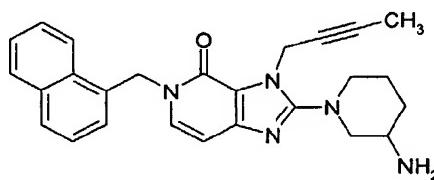
C₂₅H₂₇N₇O x HCl (477.99)

Rf-Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 442$

Beispiel 35

- 5 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Tifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 92% der Theorie.

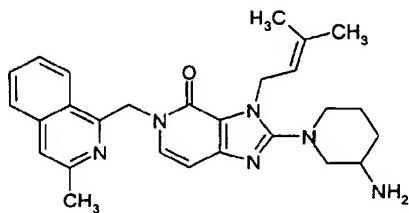
$C_{26}H_{27}N_5O$ (425.54)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 426$

- 15 Rf-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol / konz. Ammoniak 8 : 2 : 0.1)

Beispiel 86

- 20 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Tifluoressigsäure in Dichlormethan.

- 25 Ausbeute: 84% der Theorie.

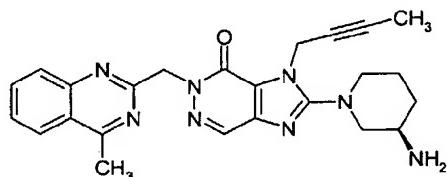
$C_{27}H_{32}N_6O$ (456.59)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 457$

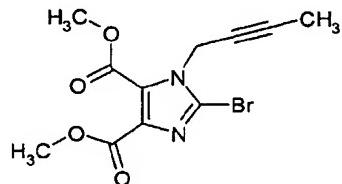
1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.11 - 1.25$ (m, 1H); 1.57 – 1.90 (m, 9H); 2.50 – 2.65 (m, 1H); 2.75 – 2.88 (m, 2H); 3.25 – 3.45 (m, 2H); 4.81 (d, 2H); 5.33 (t, 1H);
5 5.78 (s, 2H); 6.48 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.58 – 7.65 (m, 2H); 7.72 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.40 (d, 1H) ppm.

Beispiel 136

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



136 a) 2-Brom-1-(but-2-inyl)-1*H*-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester



15

Eine Lösung von 15.0 g (57.0 mMol) 2-Brom-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester, 5.15 ml (57.0 mMol) 1-Brom-2-butin und 50 ml N,N-Diisopropylethylamin in 280 ml Tetrahydrofuran wurde eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand mit ca. 100 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulen-chromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 2% Ethanol).

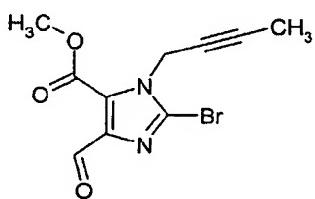
Ausbeute: 75% der Theorie.

$C_{11}H_{11}BrN_2O_4$ (315.13)

Rf-Wert:: 0.82 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

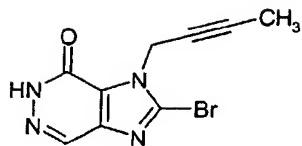
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 315/317$

5 136 b) 2-Brom-3-(but-2-inyl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester



- Zu einer Lösung von 13.5 g (42.84 mMol) 2-Brom-1-(but-2-inyl)-1*H*-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester in 220 ml Tetrahydrofuran wurden unter Argon-Atmosphäre bei -70°C 43 ml (43 mMol) einer 1-molaren Lösung von Diisobutyl-aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran innerhalb 20 Minuten zugetropft. Es wurde weitere 4 Stunden bei -70°C gerührt, dann 20 ml einer Mischung aus 1M Salzsäure und Tetrahydrofuran zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurden ca. 200 ml Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und eingeengt, und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 20 – 50% Essigester).
- Ausbeute: 52% der Theorie.
- $C_{10}H_9BrN_2O_3$ (285.10)
- Massenspektrum: $(M+H)^+ = 285/287$
- ¹H-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.80$ (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 5.11 (s, 2H); 10.12 (s, 1H) ppm.

136 c) 2-Brom-3-(but-2-inyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Zu einer Lösung von 1.80 g (6.31 mMol) 2-Brom-3-(but-2-inyl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester in 25 ml Ethanol wurden bei Raumtemperatur 0.31 ml Hydrazinhydrat (99%, 6.31 mMol), gelöst in 1 ml Ethanol, zugetropft. Fünf Minuten später wurden 1.5 ml konzentrierte Essigsäure zugefügt und 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit 10 ml Ethanol und 20 ml Diethylether gewaschen und getrocknet.

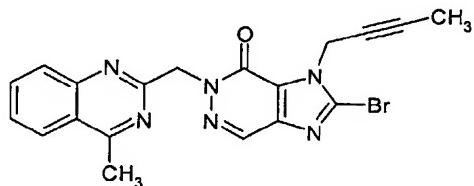
Ausbeute: 74% der Theorie.

C₉H₇BrN₄O (267.09)

10 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 267/269

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.80 (s, 3H); 5.28 (s, 2H); 8.38 (s, 1H); 12.99 (s, 1H) ppm.

136 d) 2-Brom-3-(but-2-inyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Zu einer Lösung von 300 mg (1.12 mMol) 2-Brom-3-(but-2-inyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 260.1 mg (1.35 mMol) 2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin in 4.0 ml Dimethylformamid wurden 489 mg (1.5 mMol) Cäsium-carbonat gegeben und dieses Gemisch 2 Stunden unter Argon-Atmosphäre bei 80°C gerührt. Dann wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das dabei ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt und

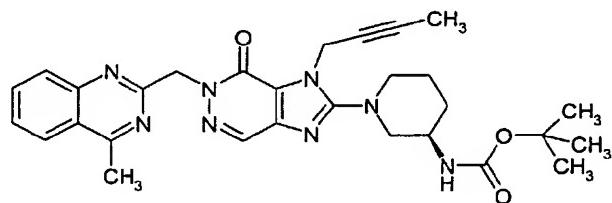
durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 20 – 50% Essigester).

Ausbeute: 51% der Theorie.

C₁₉H₁₅BrN₆O (423.28)

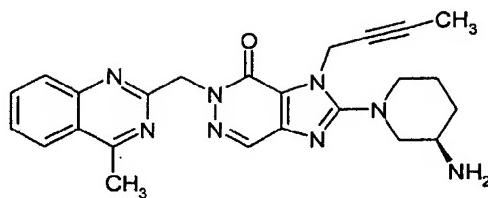
5

136 e) {1-[1-(But-2-inyl)-6-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester



- 10 Eine Lösung von 240 mg (0.567 mMol) 2-Brom-3-(but-2-inyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 140.2 mg (0.70 mMol) (*R*)-Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester in 4 ml Dimethyl-sulfoxid wurde mit 95 mg (0.9 mMol) Natriumcarbonat versetzt und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wurden nochmals 50 mg Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester hinzugefügt und weitere 2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 10 ml Wasser versetzt und 30 Minuten gerührt. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 5 ml Wasser gewaschen und getrocknet.
- 15 Ausbeute: 81% der Theorie.
- 20 C₂₉H₃₄N₆O₃ (542.65)

136 f) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog 1j aus 240 mg (0.442 mMol) {1-[1-(But-2-inyl)-6-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

5 Ausbeute: 56% der Theorie.

C₂₄H₂₆N₈O (442.53)

Rf-Wert:: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1 unter Zusatz von 1 Tropfen konz. Ammoniak-Lösung)

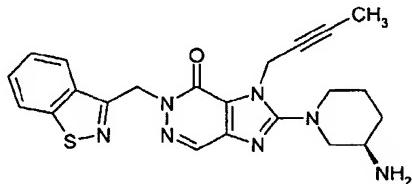
10 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 443

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.23 – 1.37 (m, 1H); 1.60 – 1.95 (m, 6H); 2.75 – 3.10 (m, 6H); 3.58 – 3.72 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.61 (s, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.93 (t, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); ppm (austauschbare Protonen nicht sichtbar).

15

Beispiel 138

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(benzo[d]isothiazol-3-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



20

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 83% der Theorie.

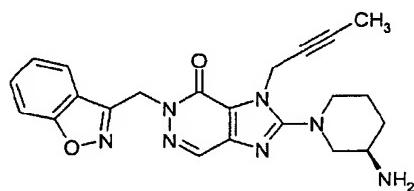
25 C₂₂H₂₃N₇OS (433.54)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 434$

Rf-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

Beispiel 139

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(benzo[d]isoxazol-3-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

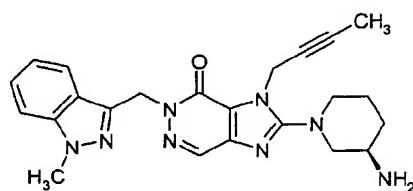


- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
Ausbeute: 67% der Theorie.
 $C_{22}H_{23}N_7O_2$ (417.47)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 418$
- 15 Rf-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol / konz. Ammoniak 9 : 1 : 0.1)

Beispiel 140

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(1-methyl-1*H*-indazol-3-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20



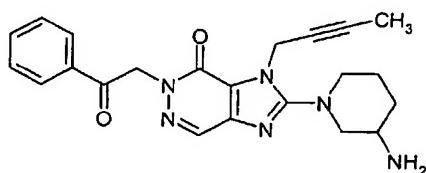
- Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
- 25 Ausbeute: 90% der Theorie.
 $C_{23}H_{26}N_8O$ (430.52)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 431$

Rf-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

Beispiel 178

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-

5 imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

10 Ausbeute: 79% der Theorie.

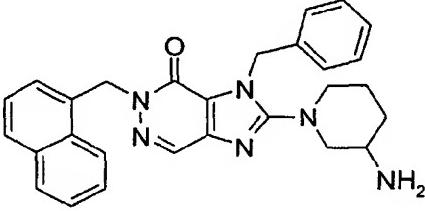
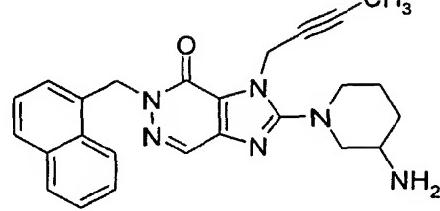
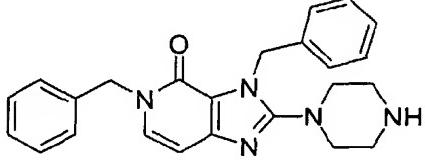
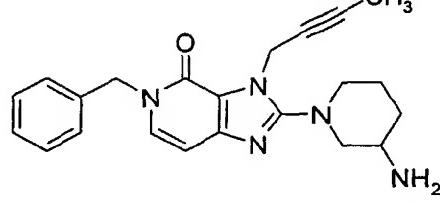
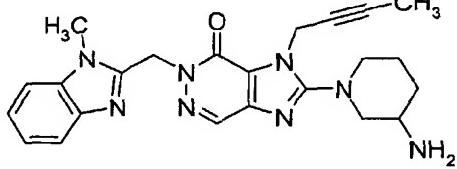
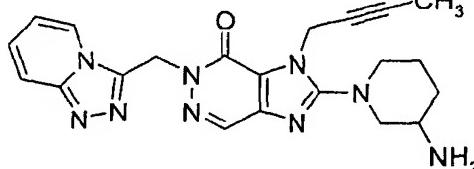
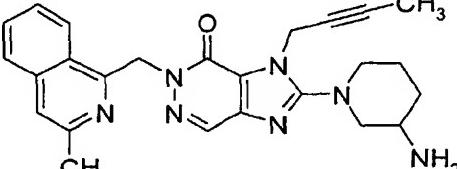
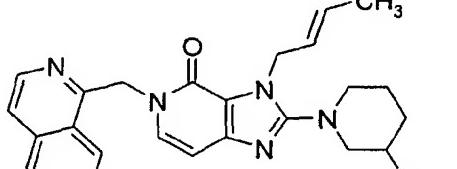
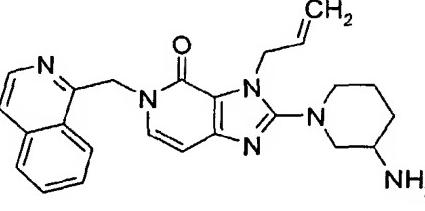
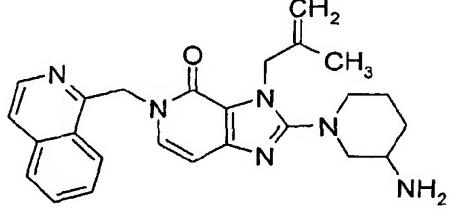
$C_{23}H_{28}N_6O_2$ (420.51)

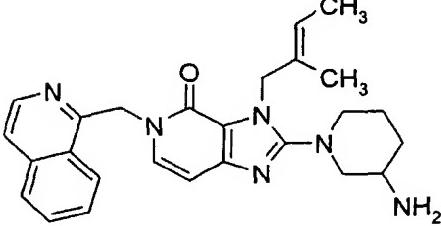
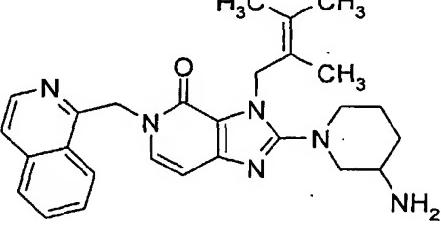
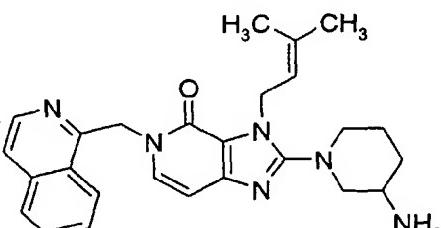
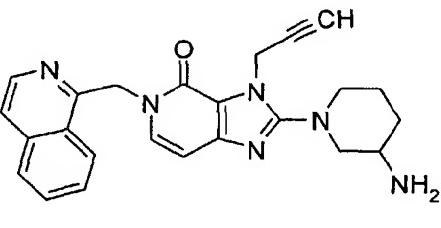
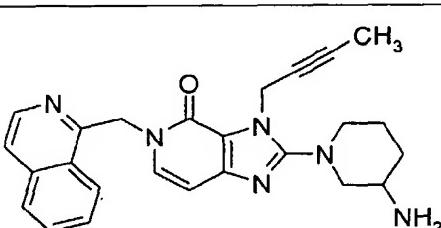
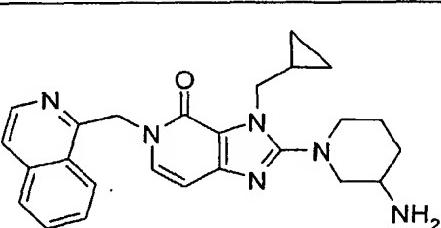
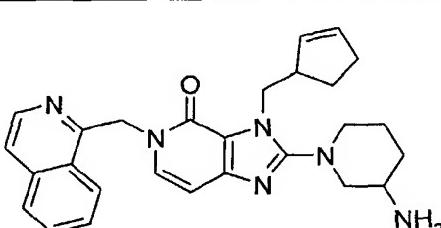
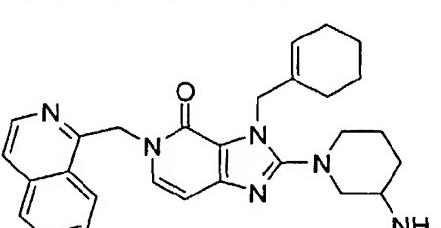
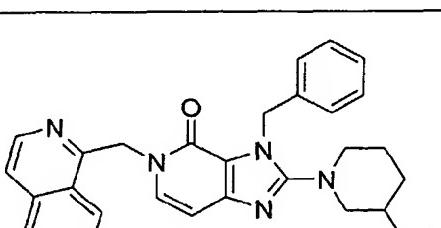
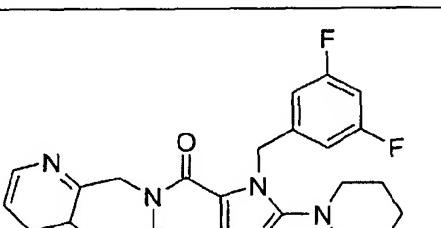
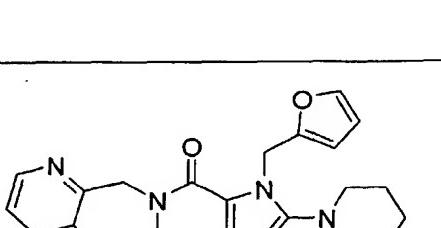
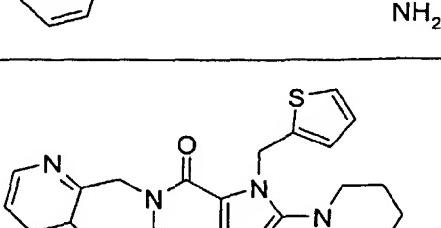
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$

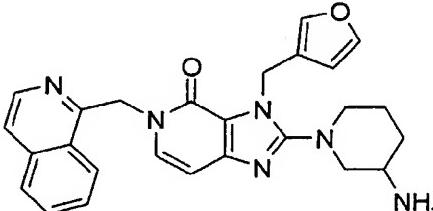
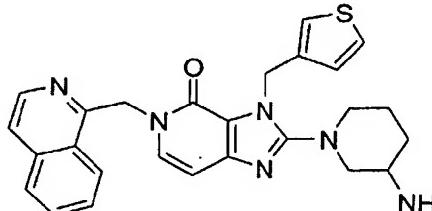
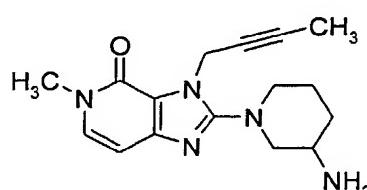
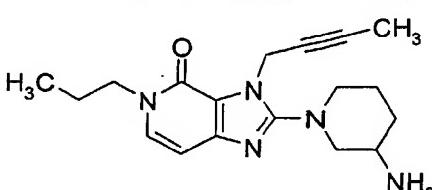
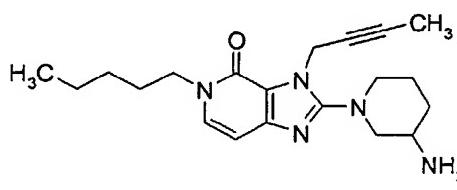
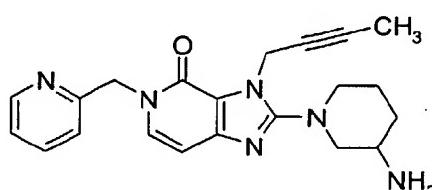
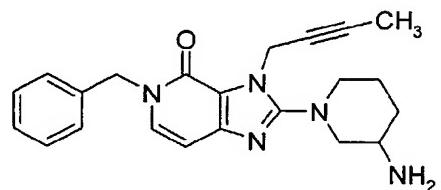
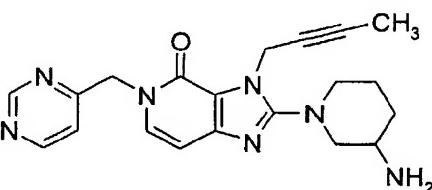
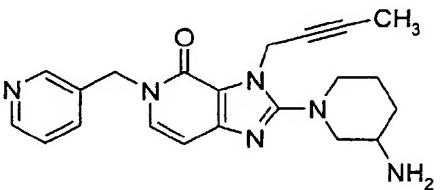
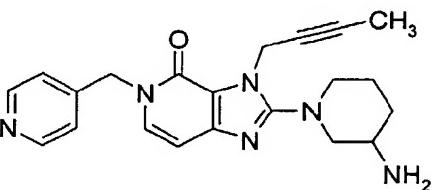
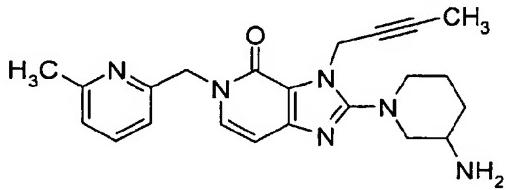
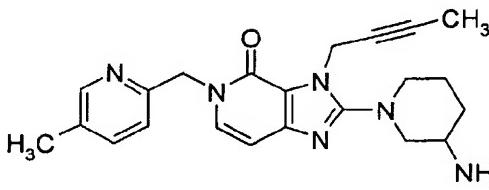
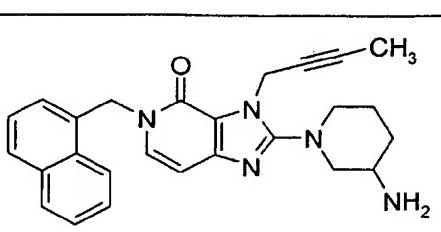
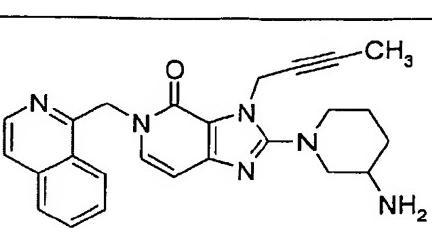
^{1}H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.16 - 1.27$ (m, 1H); $1.60 - 1.95$ (m, 9H); 2.65 (dd, 1H); 2.88 (m, 2H); $3.35 - 3.54$ (m, 2H); 4.87 (d, 2H); 5.33 (t, 1H); 5.70 (s, 2H);

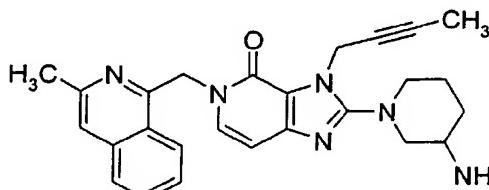
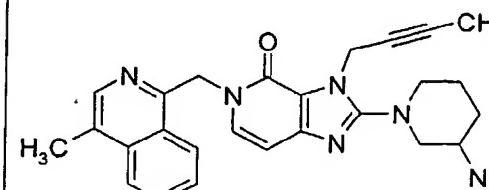
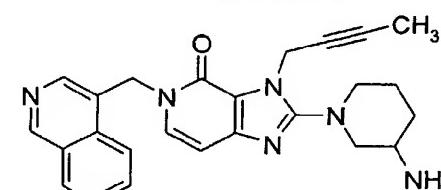
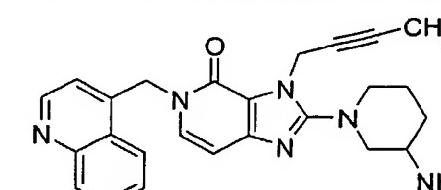
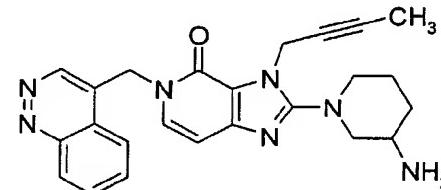
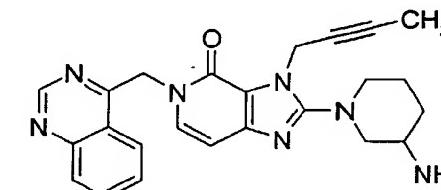
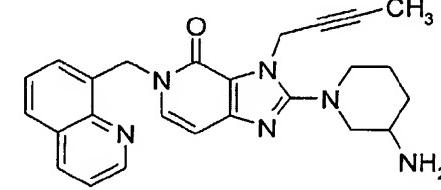
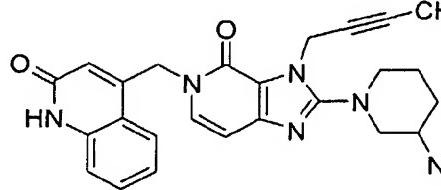
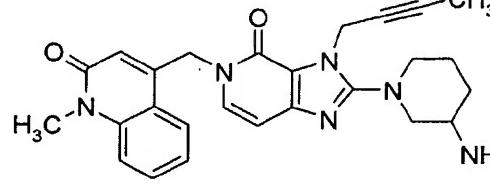
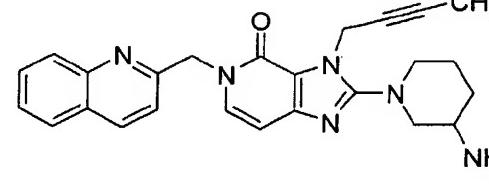
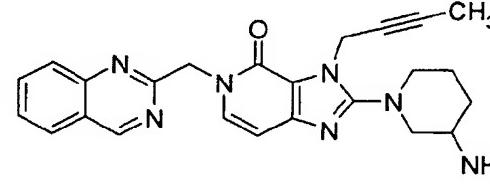
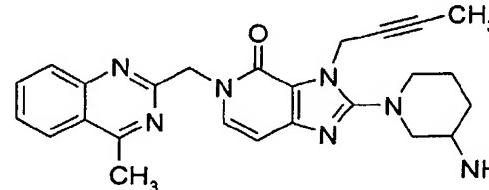
15 7.60 (t, 2H); 7.72 (t, 1H); 8.07 (d, 2H); 8.30 (s, 1H) ppm.

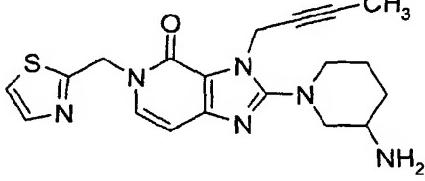
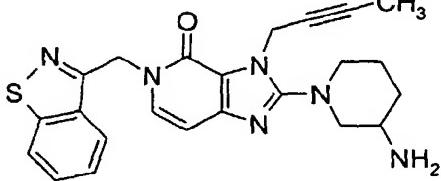
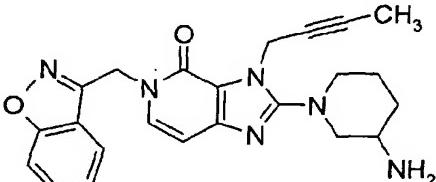
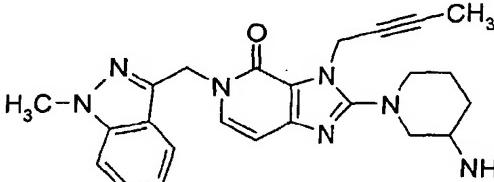
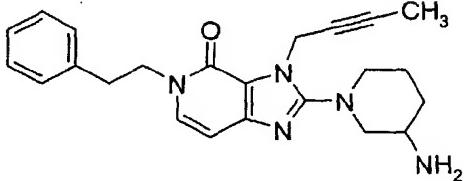
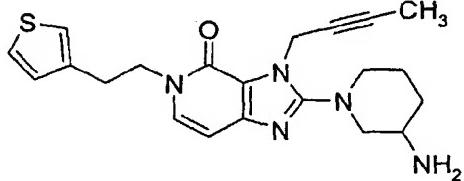
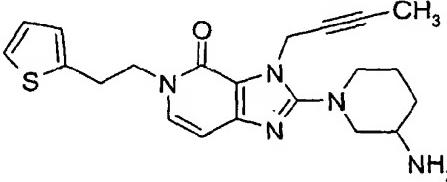
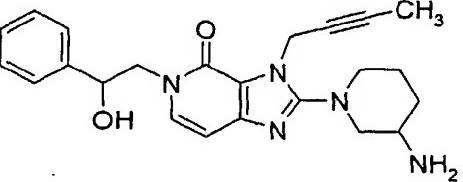
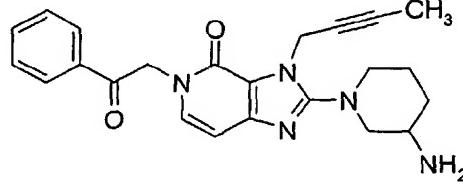
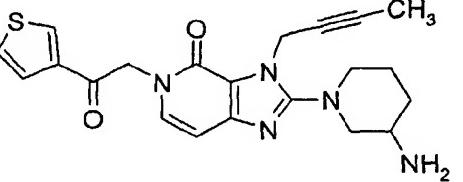
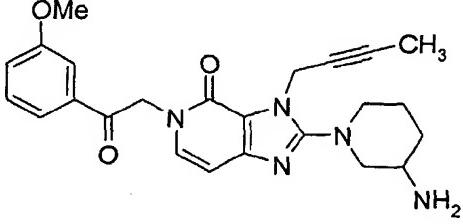
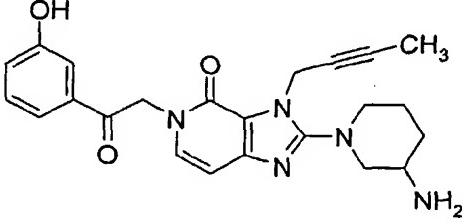
Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

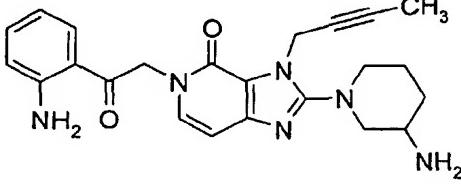
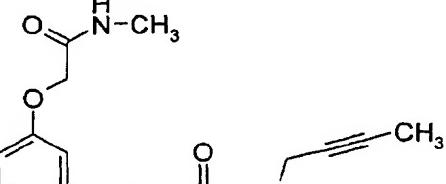
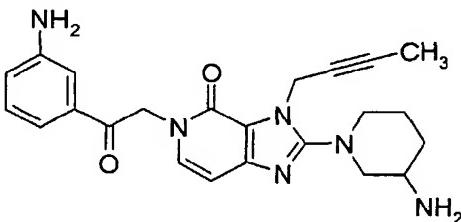
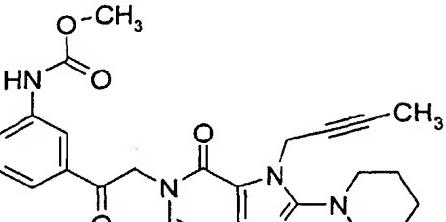
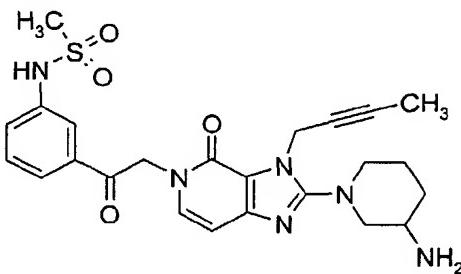
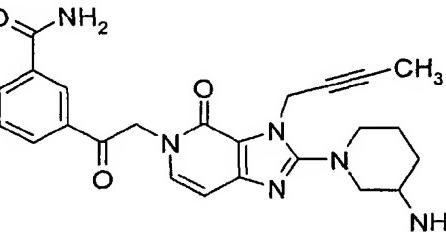
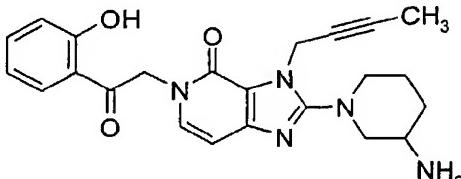
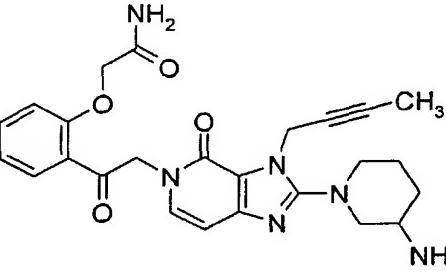
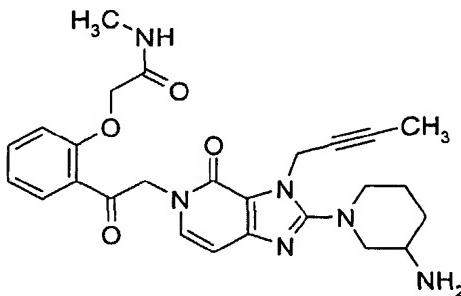
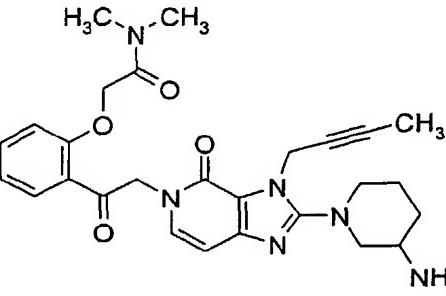
Bsp.	Struktur	Bsp.	Struktur
(1)		(2)	
(3)		(4)	
(5)		(6)	
(7)		(8)	
(9)		(10)	

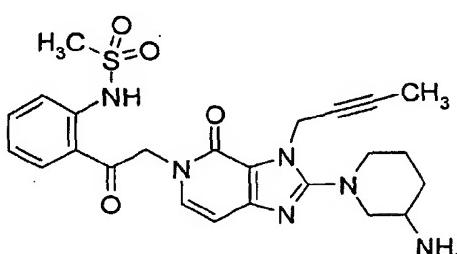
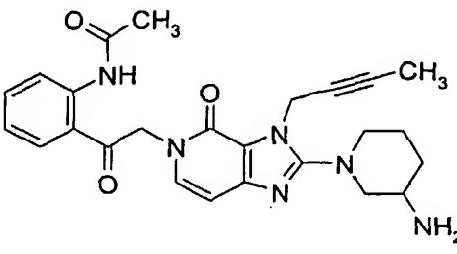
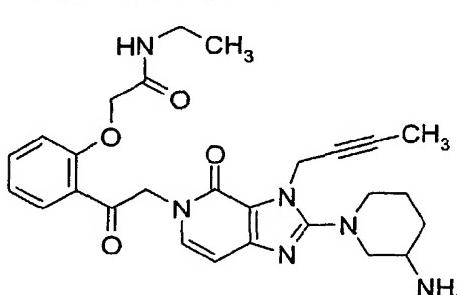
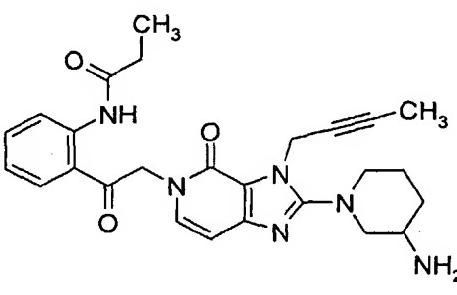
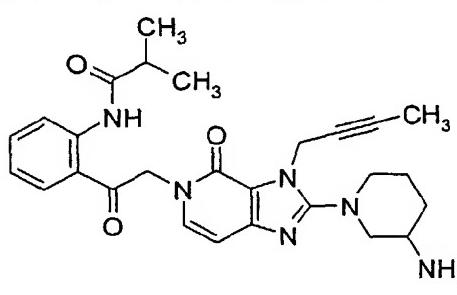
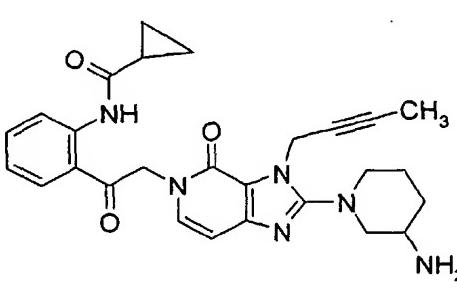
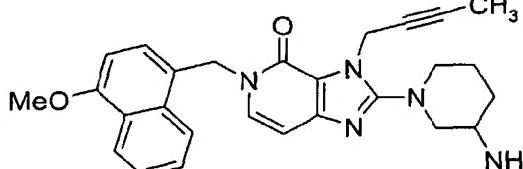
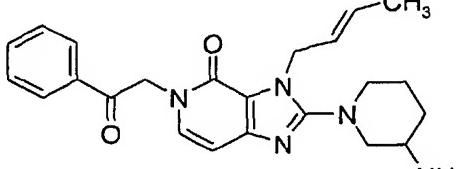
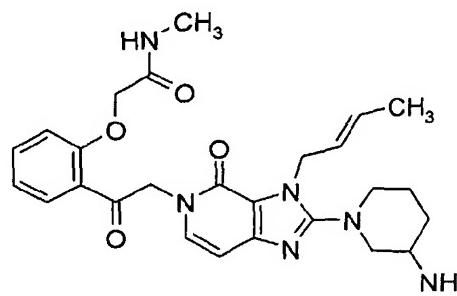
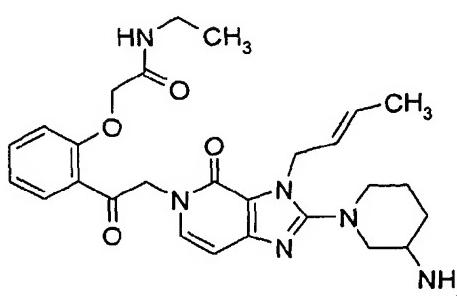
(11)		(12)	
(13)		(14)	
(15)		(16)	
(17)		(18)	
(19)		(20)	
(21)		(22)	

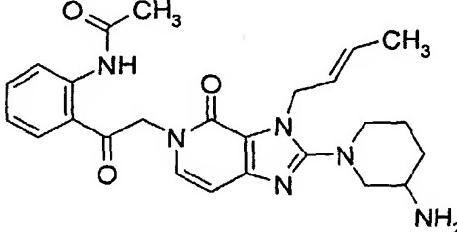
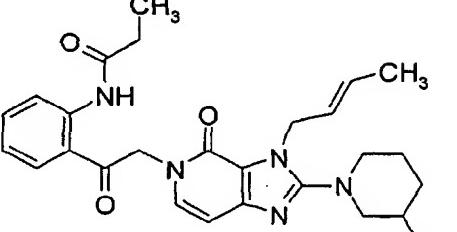
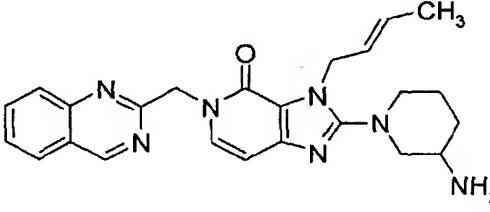
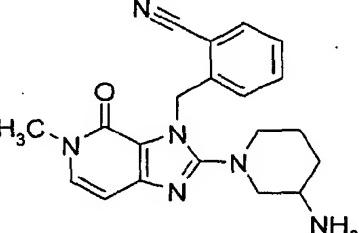
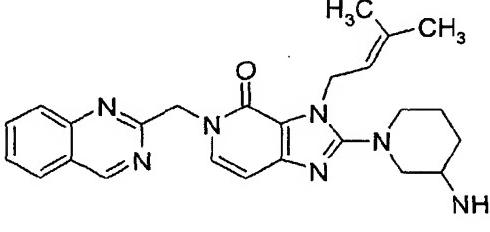
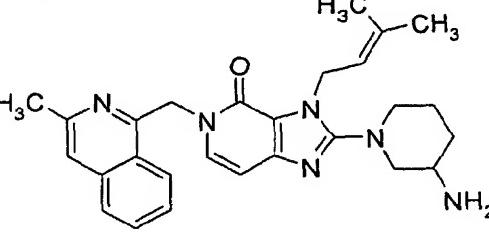
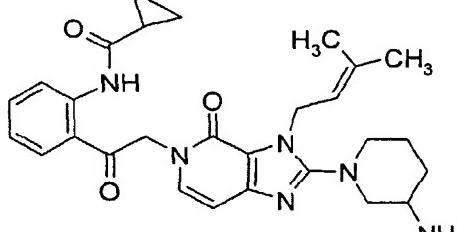
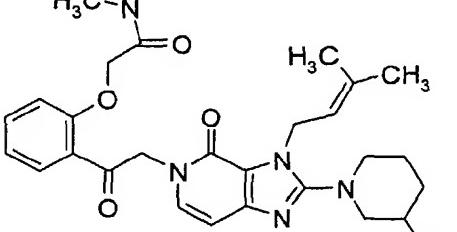
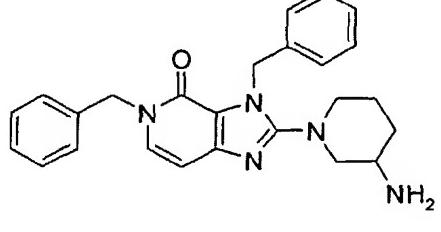
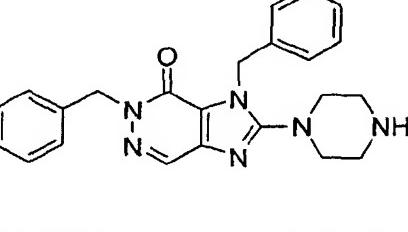
(23)		(24)	
(25)		(26)	
(27)		(28)	
(29)		(30)	
(31)		(32)	
(33)		(34)	
(35)		(36)	

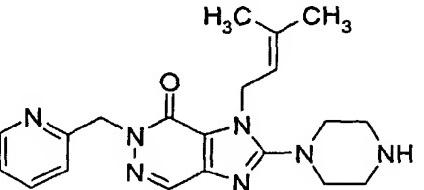
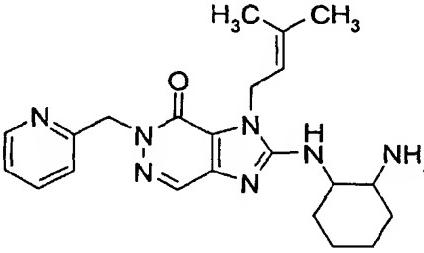
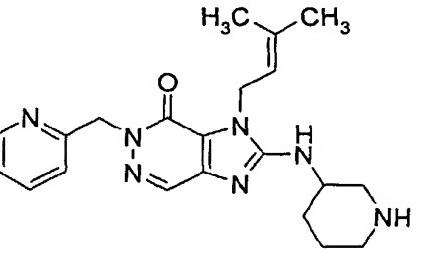
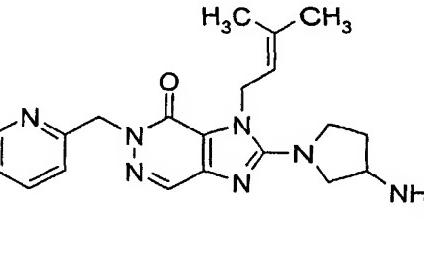
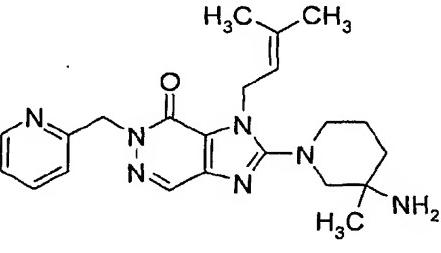
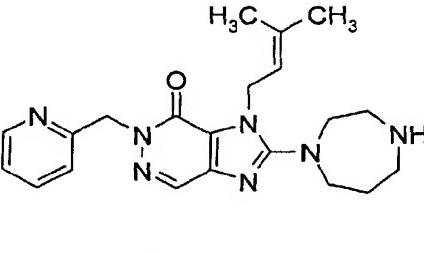
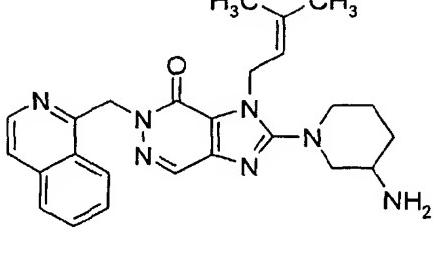
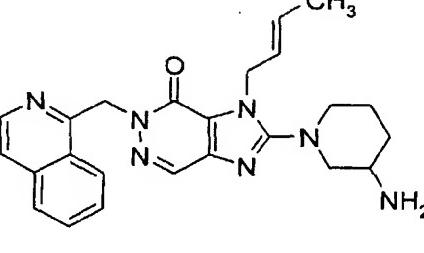
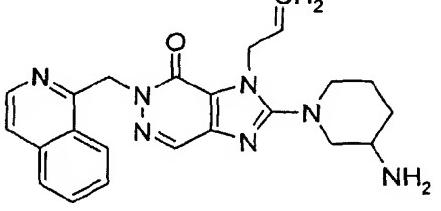
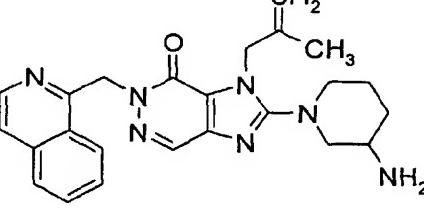
(37)		(38)	
(39)		(40)	
(41)		(42)	
(43)		(44)	
(45)		(46)	
(47)		(48)	

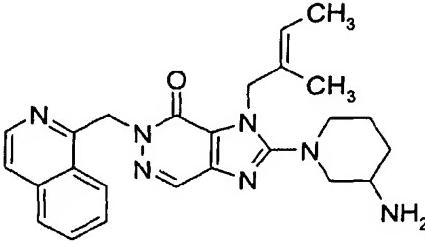
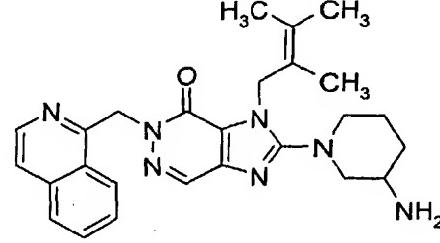
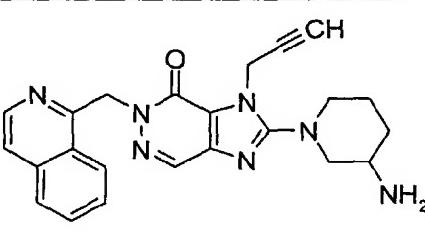
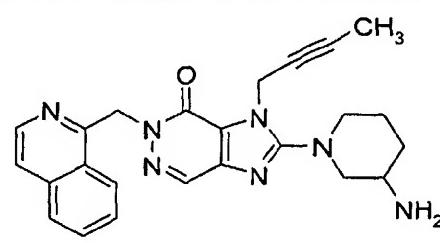
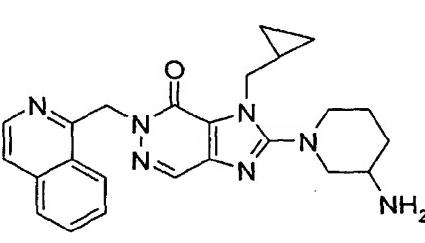
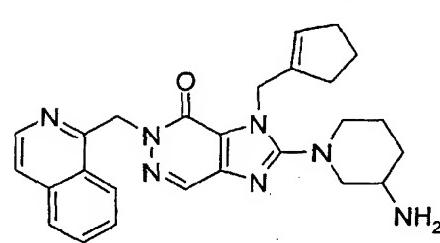
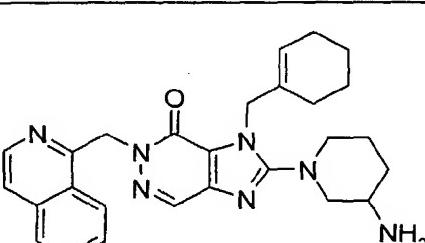
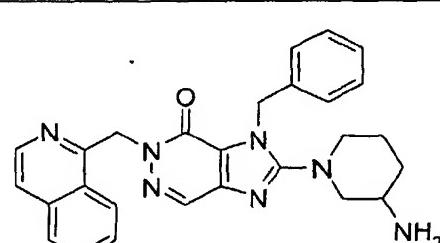
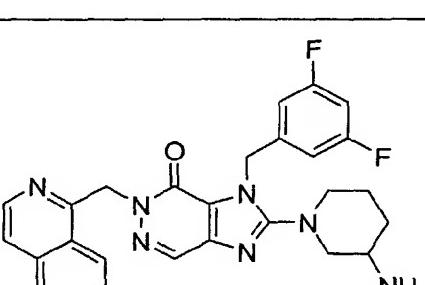
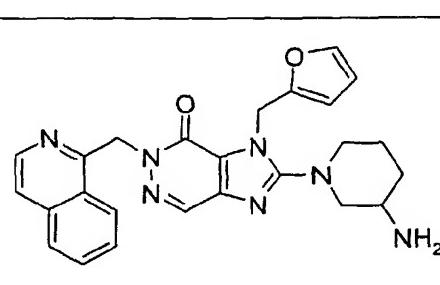
(49)		(50)	
(51)		(52)	
(53)		(54)	
(55)		(56)	
(57)		(58)	
(59)		(60)	

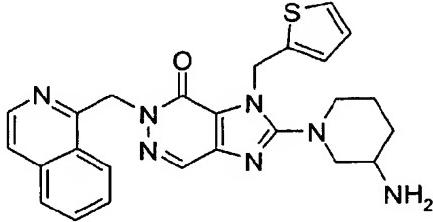
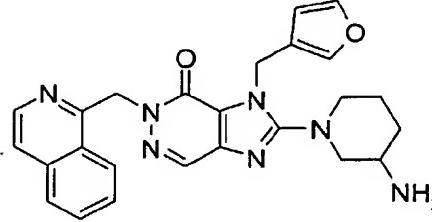
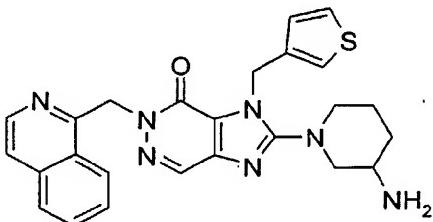
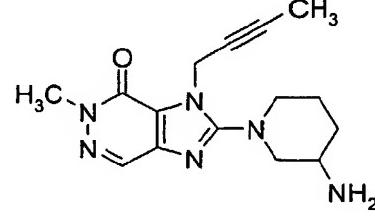
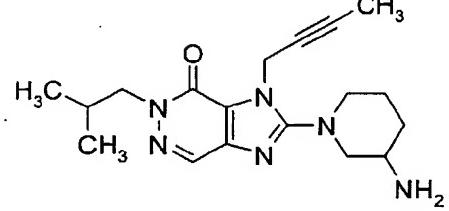
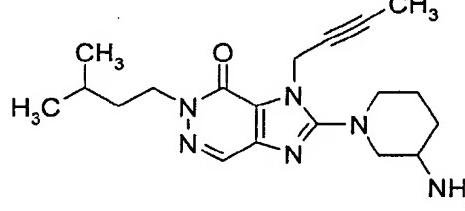
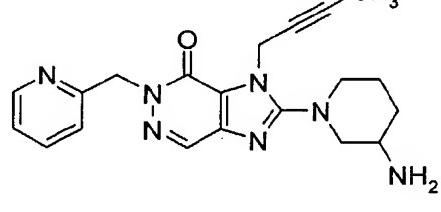
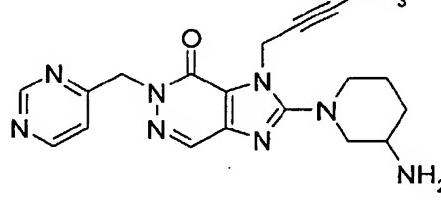
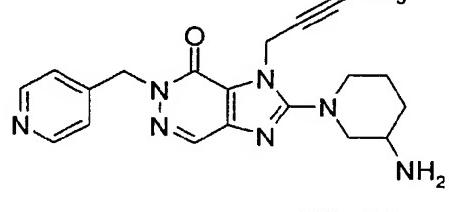
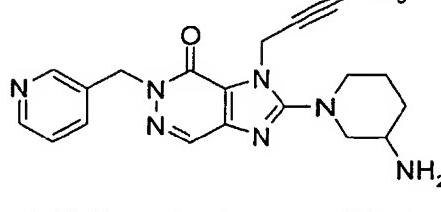
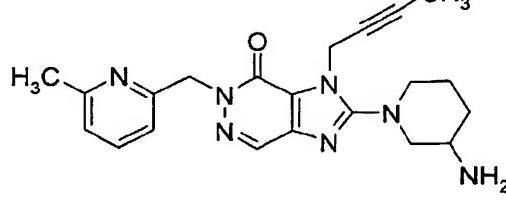
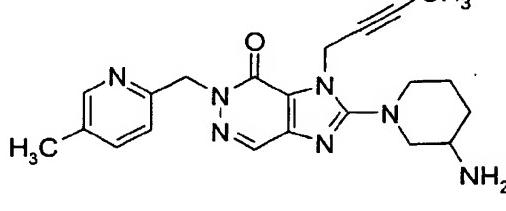
(61)		(62)	
(63)		(64)	
(65)		(66)	
(67)		(68)	
(69)		(70)	

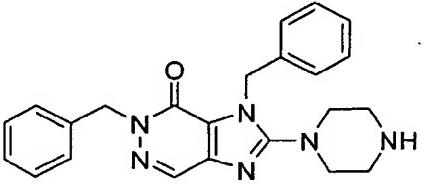
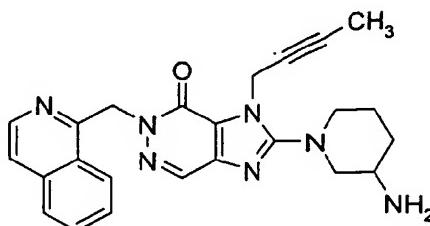
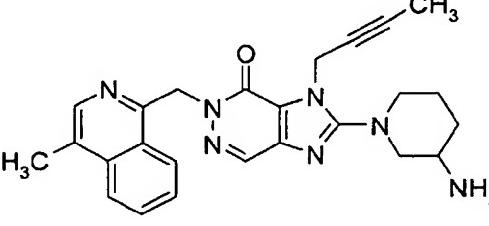
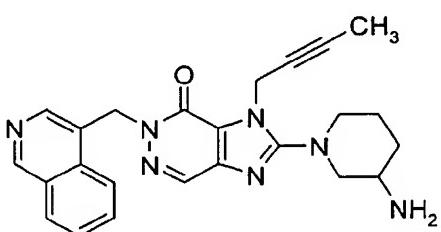
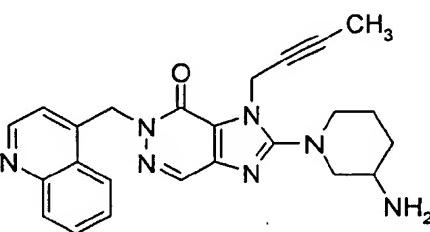
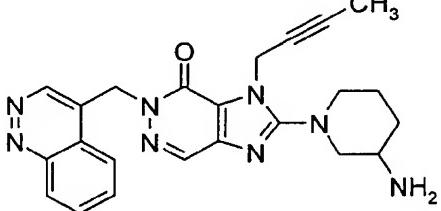
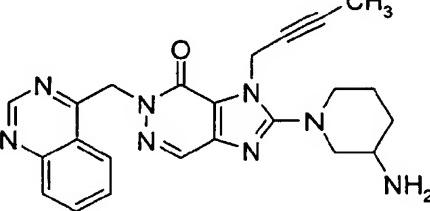
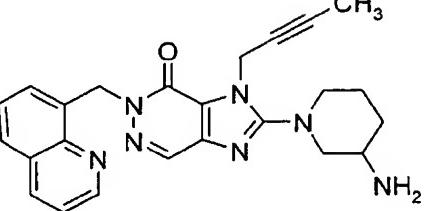
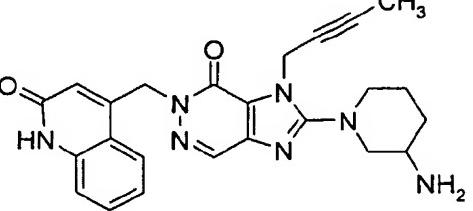
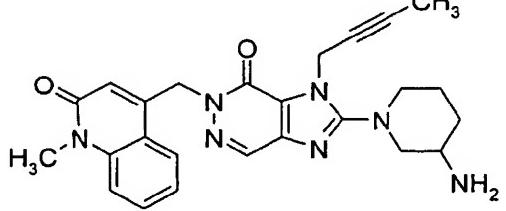
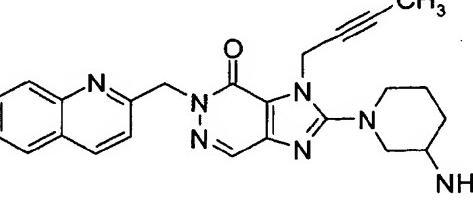
(71)		(72)	
(73)		(74)	
(75)		(76)	
(77)		(78)	
(79)		(80)	

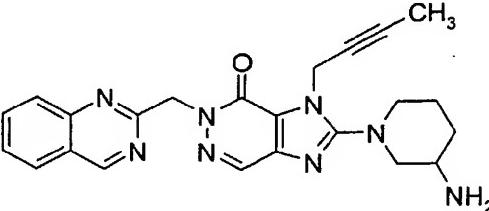
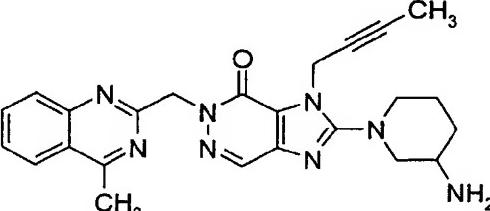
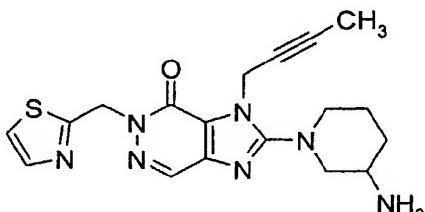
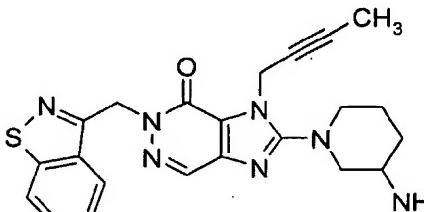
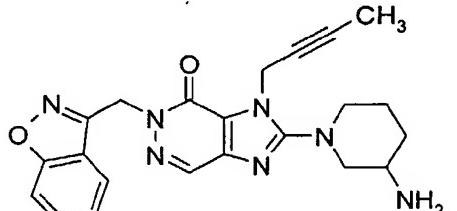
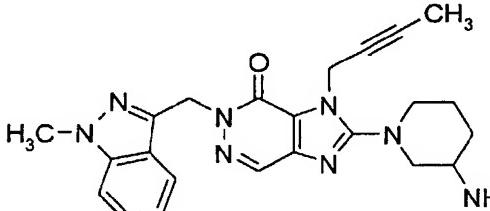
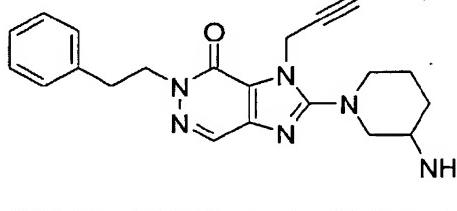
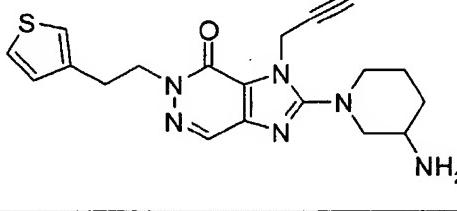
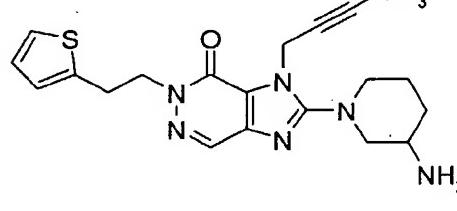
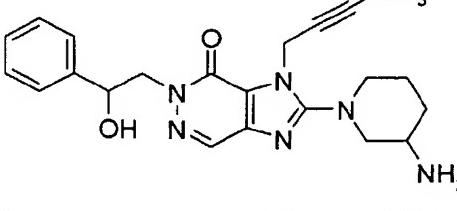
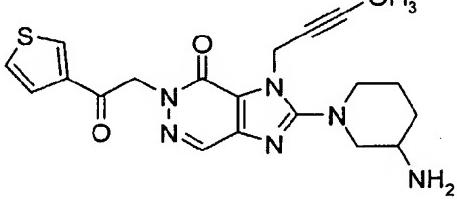
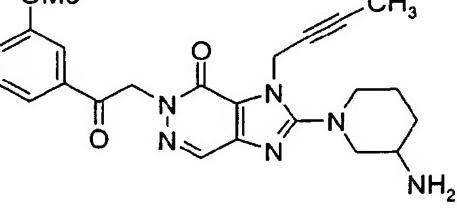
(81)		(82)	
(83)		(84)	
(85)		(86)	
(87)		(88)	
(89)		(90)	

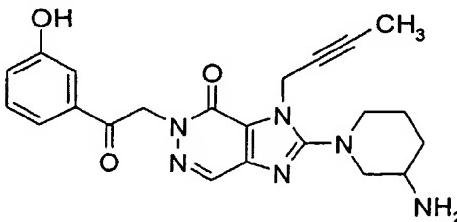
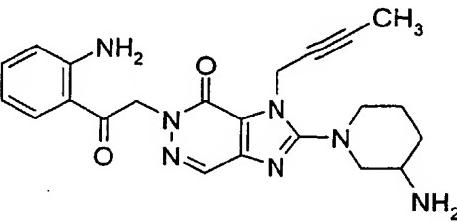
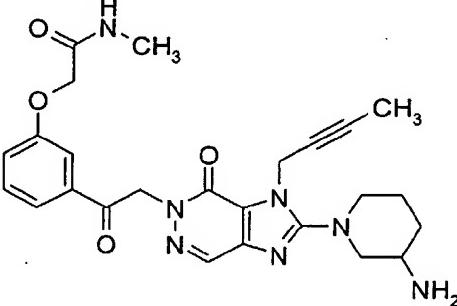
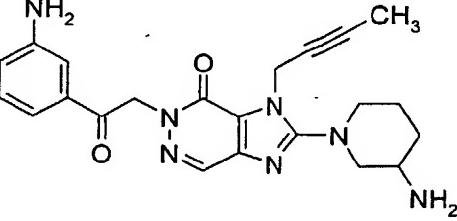
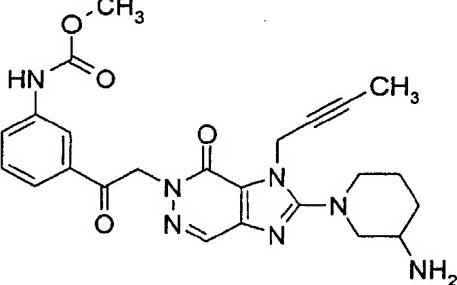
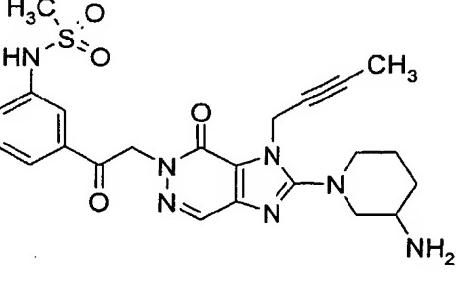
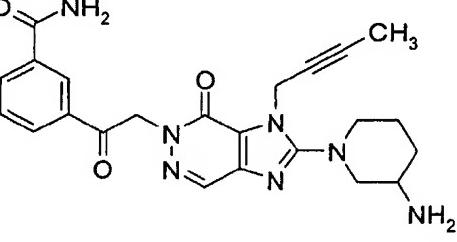
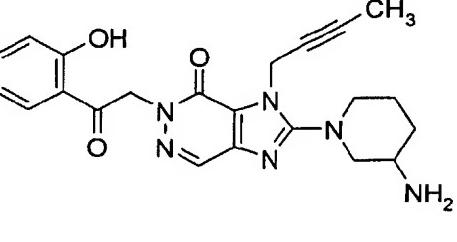
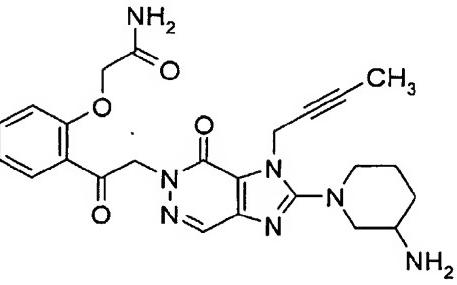
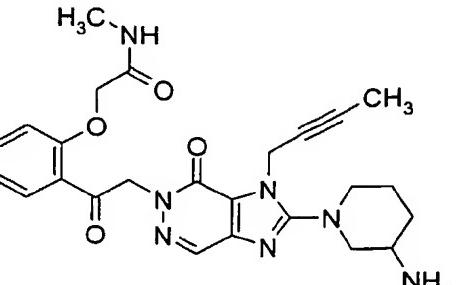
(91)		(92)	
(93)		(94)	
(95)		(96)	
(97)		(98)	
(99)		(100)	

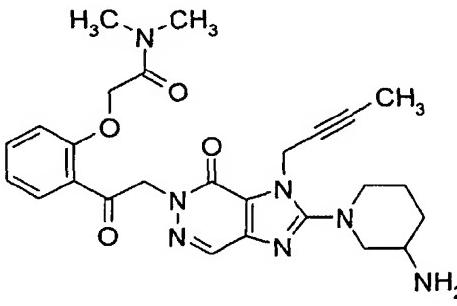
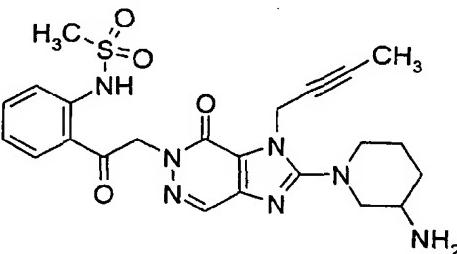
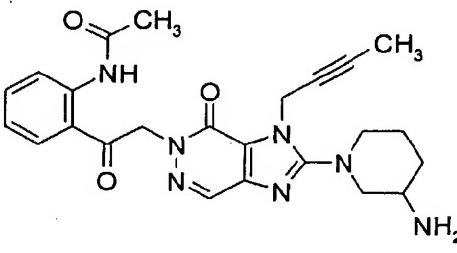
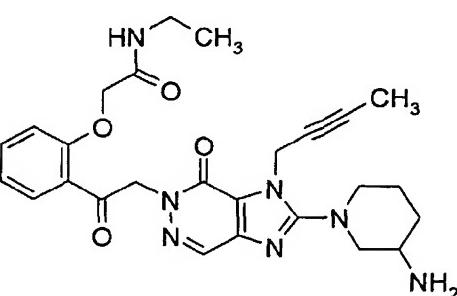
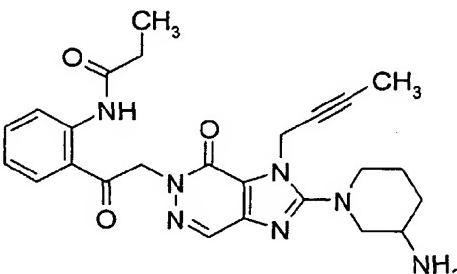
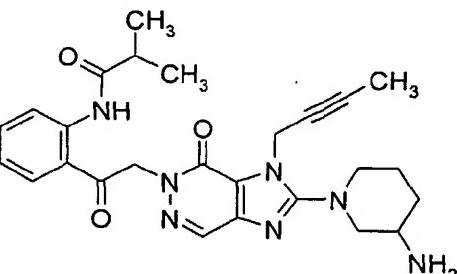
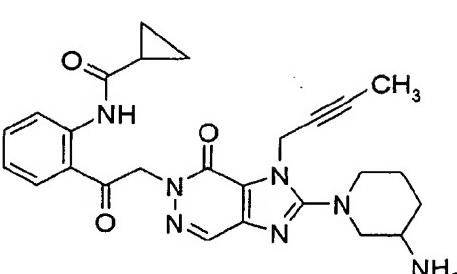
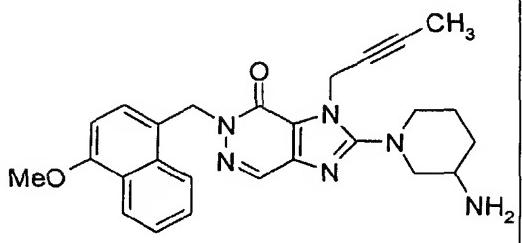
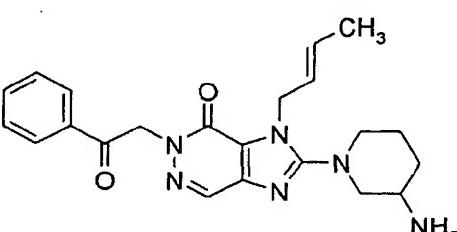
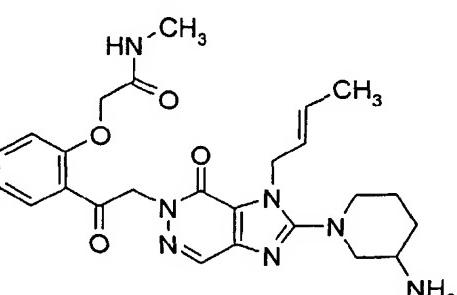
(101)		(102)	
(103)		(104)	
(105)		(106)	
(107)		(108)	
(109)		(110)	

(111)		(112)	
(113)		(114)	
(115)		(116)	
(117)		(118)	
(119)		(120)	
(121)		(122)	

(123)		(124)	
(125)		(126)	
(127)		(128)	
(129)		(130)	
(131)		(132)	
(133)		(134)	

(135)		(136)	
(137)		(138)	
(139)		(140)	
(141)		(142)	
(143)		(144)	
(145)		(146)	

(147)		(148)	
(149)		(150)	
(151)		(152)	
(153)		(154)	
(155)		(156)	

(157)		(158)	
(159)		(160)	
(161)		(162)	
(163)		(164)	
(165)		(166)	

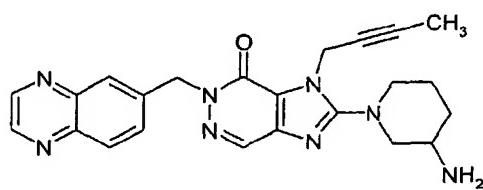
(167)		(168)	
(169)		(170)	
(171)		(172)	
(173)		(174)	
(175)		(176)	

(177)		(178)	
(179)		(180)	
(181)			

Beispiel 182

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 69% der Theorie.

10 C₂₃H₂₄N₈O (428.50)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 429$

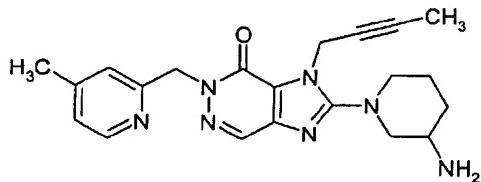
$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1.22 - 1.33$ (m, 1H); $1.60 - 1.94$ (m 5H); $2.75 - 3.08$ (m, 3H); $3.53 - 3.70$ (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.60 (s, 2H); 7.79 (dd, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.92 (s, 2H) ppm (austauschbare Protonen nicht sichtbar).

5

Beispiel 183

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

10



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 90% der Theorie.

15 $C_{21}H_{25}N_7O \times 2 HCl$ (464.40)

Rf-Wert:: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 7 : 3)

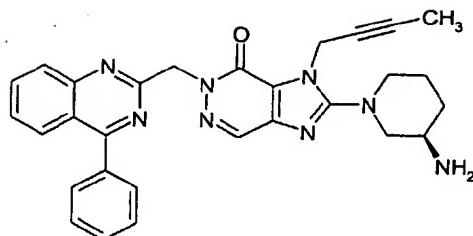
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 392$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1.65 - 1.80$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); $1.90 - 2.10$ (m, 2H); $3.15 - 3.43$ (m, 3H); $3.45 - 3.55$ (m, 1H); $3.72 - 3.82$ (m, 1H); 5.18 (q, 2H); 5.70 (s, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.60 (breites s; 2H); 8.73 (d, 1H) ppm.

20
25

Beispiel 184

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-phenyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

5 Ausbeute: 63% der Theorie.

$C_{29}H_{28}N_8O$ (504.60)

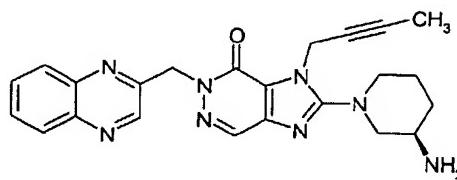
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 505$

¹H-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.22 - 1.33$ (m, 1H); $1.60 - 1.95$ (m, 5H); 2.78 (dd, 1H); $2.85 - 3.06$ (m, 2H); $3.56 - 3.72$ (m, 2H); 5.11 (s, 2H); 5.72 (s, 2H); 7.56 – 7.75 (m, 6H); $7.90 - 8.03$ (m, 2H); 8.08 (d, 1H); 8.30 (s, 1H) ppm.

Beispiel 185

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(chinoxalin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

15



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 88% der Theorie.

20 $C_{23}H_{24}N_8O \times HCl$ (464.96)

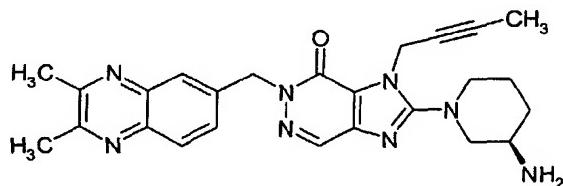
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 429$

¹H-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.63 - 1.75$ (m, 2H); 1.77 (s, 3H); $1.88 - 2.10$ (m, 2H); $3.13 - 3.26$ (m, 2H); $3.35 - 3.56$ (m, 2H); 3.75 (dd, 1H); 5.15 (q, 2H); 5.71 (s, 2H); $7.80 - 7.86$ (m, 2H); 7.99 (m, 1H); 8.09 (m, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.45 (breites s, 2H); 8.92 (s, 1H) ppm.

Beispiel 186

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(2,3-dimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 52% der Theorie.

10 C₂₅H₂₈N₈O (456.56)

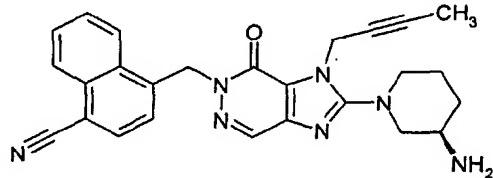
Massenspektrum: (M + H)⁺ = 457

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.18 – 1.31 (m, 1H); 1.58 – 1.72 (m, 1H); 1.73 – 1.93 (m, 5H); 2.66 (s, 3H); 2.68 (s, 3H); 2.75 (dd, 1H); 2.83 – 3.05 (m, 1H); 3.55 – 3.68 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.53 (s, 2H); 7.62 (dd, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.92 (d, 1H); 15 8.31 (s, 1H) ppm.

Beispiel 187

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-cyano-naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 62% der Theorie.

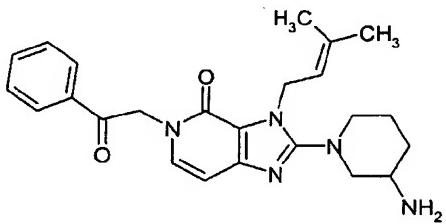
$C_{26}H_{25}N_7O$ (451.53)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 452$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.22 - 1.32$ (m, 1H); 1.58 – 1.71 (m, 1H); 1.75 – 1.93 (m, 5H); 2.77 (dd, 1H); 2.83 – 3.05 (m, 2H); 3.55 – 3.70 (m, 2H); 5.60 (s, 2H); 5.88 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.76 – 7.88 (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.47 (d, 1H) ppm.

Beispiel 188

10 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit
15 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 69% der Theorie.

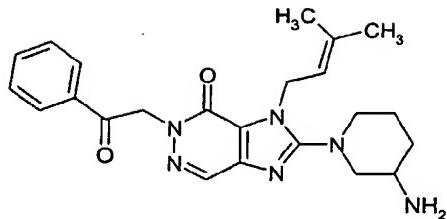
$C_{24}H_{29}NO_2$ (419.53)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 420$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.15 - 1.27$ (m, 1H); 1.57 – 1.92 (m, 9H); 2.55 – 2.70 (m, 2H); 2.76 – 2.92 (m, 2H); 3.41 (dt, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.32 (t, 1H); 5.04 (s, 2H); 6.51 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.60 (t, 2H); 7.70 (t, 1H); 8.08 (d, 2H) ppm.

Beispiel 189

25 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 88% der Theorie.

5 C₂₂H₂₄N₆O₂ (404.47)

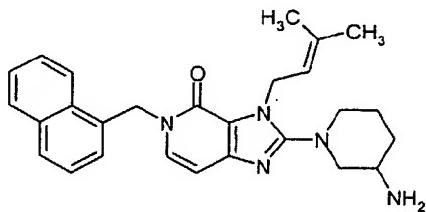
Massenspektrum: (M + H)⁺ = 405

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.55 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 3.05 – 3.22 (m, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.71 (dt, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.70 (s, 2H); 7.60 (t, 2H); 7.72 (t, 1H); 8.08 (d, 2H); 8.32 (s, 1H) ppm.

10

Beispiel 190

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



15

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 86% der Theorie.

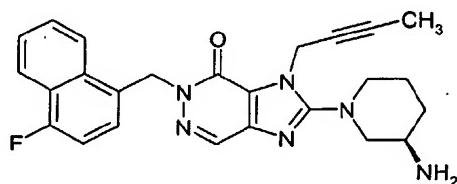
C₂₇H₃₁N₅O (441.58)

20 Massenspektrum: (M + H)⁺ = 442

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.13 – 1.75 (m, 1H); 1.57 – 1.95 (m, 9H); 2.57 (dd, 1H); 2.83 (m, 2H); 3.30 – 3.47 (m, 2H); 4.87 (d, 2H); 5.39 (t, 1H); 5.68 (s, 2H); 6.50 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.21 (d, 1H) ppm.

Beispiel 191

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-fluornaphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



5

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 88% der Theorie.

C₂₅H₂₅FN₆O (444.52)

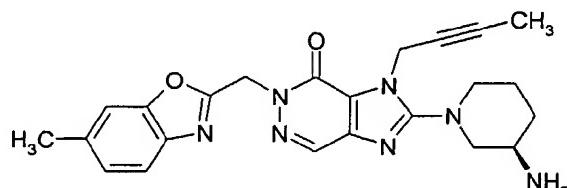
10 Massenspektrum: (M + H)⁺ = 445

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.70 (m, 2H); 1.81 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 3.19 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.50 M, 1H); 3.74 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.77 (s, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.76 (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.38 (d, 1H); 8.47 (breites s, 3H) ppm.

15

Beispiel 192

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(6-methylbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



20

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 81% der Theorie.

25 C₂₃H₂₅N₇O₂ (431.50)

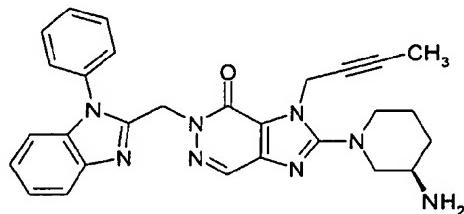
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 432$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1.70$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.15 (dd, 2H); 5.63 (s, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.46 (breites s, 3H) ppm.

Beispiel 193

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(1-phenylbenzimidazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid

10



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

15 Ausbeute: 62% der Theorie.

$C_{28}H_{28}N_8O$ (492.59)

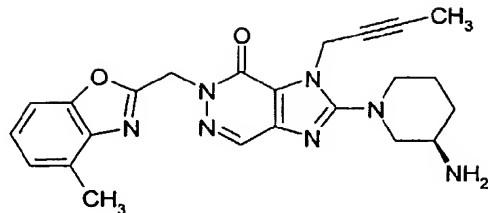
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 493$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1.72$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 3.21 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.49 (m, 1H); 5.08 (dd, 2H); 5.75 (s, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.45 – 7.66 (m, 7H); 7.86 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.54 (breites s, 3H) ppm.

Beispiel 194

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-methylbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid

25



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

5 Ausbeute: 83% der Theorie.

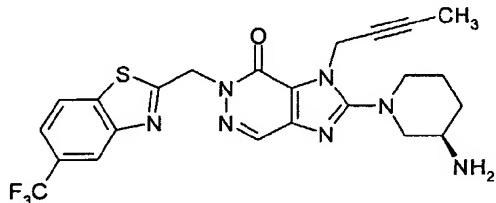
$C_{23}H_{25}N_7O_2$ (431.50)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 432$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.71$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.41 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H);
10 5.66 (s, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.48 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.44 (breites s, 3H) ppm.

Beispiel 195

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(5-trifluormethylbenzthiazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid

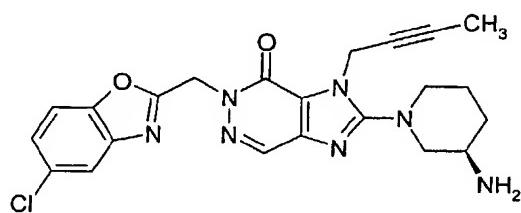


Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit
20 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
Ausbeute: 98% der Theorie.
 $C_{23}H_{22}F_3N_7OS$ (501.54)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 502$
 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.70$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 5.19 (dd, 2H);
25

5.82 (s, 2H); 7.77 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.50 (breites s, 3H) ppm.

Beispiel 196

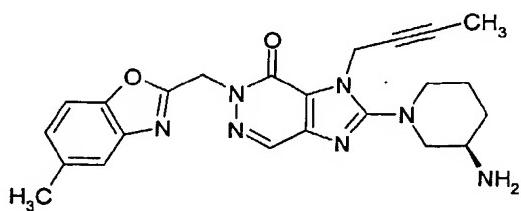
- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(5-chlorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
Ausbeute: 77% der Theorie.
 $C_{22}H_{22}ClN_7O_2$ (451.92)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 452$
- 15 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.71$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.41 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 5.69 (s, 2H); 7.43 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.97 (breites s, 3H) ppm.

20 **Beispiel 197**

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(5-methylbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on – Hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 57% der Theorie.

C₂₃H₂₅N₇O₂ (431.50)

5 Massenspektrum: (M + H)⁺ = 432

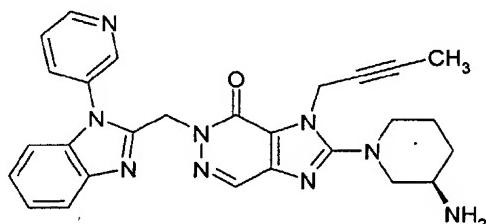
¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.71 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 5.64 (s, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.57 (d, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.92 (breites s, 3H) ppm.

10

Beispiel 198

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-[1-(pyridin-3-yl)-benzimidazol-2-ylmethyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on – Hydrochlorid

15



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 37% der Theorie.

20 C₂₇H₂₇N₉O (493.58)

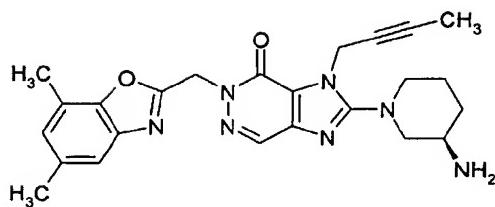
Massenspektrum: (M + H)⁺ = 494

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ = 1.71 (m, 2H); 1.81 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 5.08 (dd, 2H); 5.67 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.41 (m, 2H); 7.70 (dd, 1H); 7.28 (d, 1H); 8.17 (d, 1H);

25 8.22 (s, 1H); 8.43 (breites s, 3H); 8.78 (d, 1H); 8.88 (s, 1H) ppm.

Beispiel 199

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(5,7-dimethylbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on – Hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit

- 5 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 86% der Theorie.

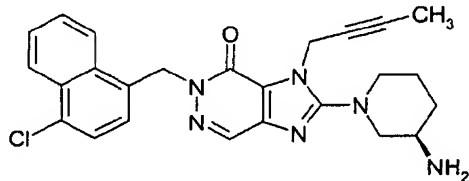
$C_{24}H_{27}N_7O_2$ (445.53)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 446$

- 10 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.71$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 3.22 (m, 2H); 3.41 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 5.63 (s, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.41 (breites s, 3H) ppm.

Beispiel 200

- 15 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-chlorophenyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 20 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit

Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 54% der Theorie.

$C_{25}H_{25}ClN_6O$ (460.97)

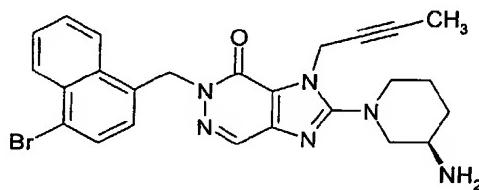
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 461/3$

- 25 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.22$ (m, 1H); 1.62 (m, 1H); 1.73 (m, 1H); 1.80 (s, 3H); 1.87 (m, 1H); 2.73 (m, 1H); 2.99 (m, 1H); 3.60 (m, 2H); 5.12 (s, 2H); 5.80

(s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.65 (d, 1H) 7.72 (m, 2H); 8.23 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.39 (d, 1H) ppm.

Beispiel 201

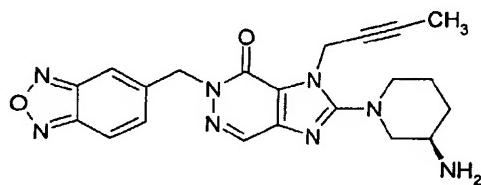
- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-bromnaphth-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
Ausbeute: 67% der Theorie.
 $C_{25}H_{25}BrN_6O$ (505.42)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 505/7$
- 15 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.70$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 5.17 (dd, 2H); 5.78 (s, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.83 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.47 (breites s, 3H) ppm.

20 Beispiel 202

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



25

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 83% der Theorie.

$C_{21}H_{22}N_8O_2$ (418.46)

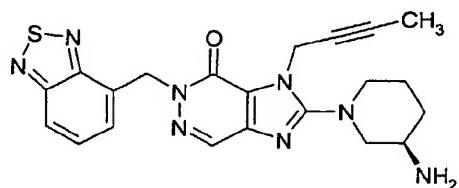
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 419$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.41$ (m, 1H); 1.67 (m, 1H); 1.80 (s, 3H); 1.82 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 2.42 (dd, 1H); 3.10 (m, 2H); 3.57 (m, 1H); 3.68 (dd, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.47 (s, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.3 (s, 1H); ppm.

Beispiel 203

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(benzo[1,2,5]thiadiazol-4-ylmethyl)-

3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit

Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 73% der Theorie.

$C_{21}H_{22}N_8OS$ (434.53)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 435$

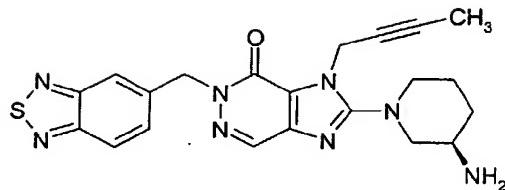
1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.30$ (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.79 (s, 3H); 1.82

(m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.82 (dd, 1H); 2.96 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.66 (dd, 1H); 5.12 (s, 2H); 5.84 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.64 (t, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); ppm.

Beispiel 204

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-

3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

5 Ausbeute: 81% der Theorie.

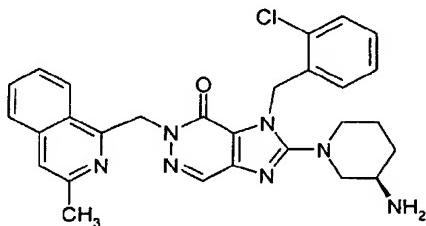
$C_{21}H_{22}N_8OS$ (434.53)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 435$

10 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.30$ (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.79 (s, 3H); 1.81 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.32 (dd, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 3.57 (m, 1H);
10 3.65 (dd, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.54 (s, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.07 (d, 1H);
8.31 (s, 1H) ppm.

Beispiel 205

15 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-chlorobenzyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-
ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit

20 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 70% der Theorie.

$C_{28}H_{28}ClN_7O$ (514.03)

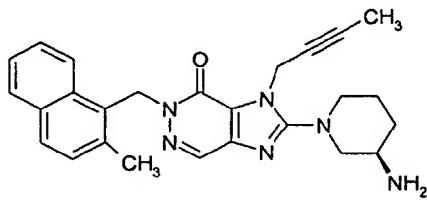
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 514/6$

10 1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.14$ (m, 1H), 1.46 (m, 1H); 1.64 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 2.44 (s, 3H); 2.62 (dd, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 3.20 – 3.44 (m,

2H); 5.63 (s, 2H); 5.88 (s, 2H); 6.70 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.52 (m, 3H); 7.71 (t, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.30 (s, 1H) ppm.

Beispiel 206

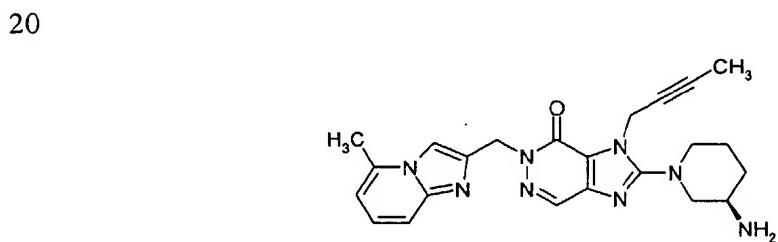
- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(2-methyl-naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
Ausbeute: 56% der Theorie.
 $C_{26}H_{28}N_6O$ (440.55)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 441$
- 15 Rf-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 9 : 1)

Beispiel 207

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(5-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



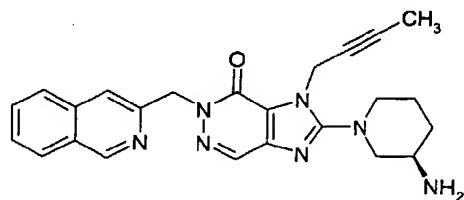
- Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
Ausbeute: 86% der Theorie.
 $C_{23}H_{26}N_6O$ (430.52)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 431$

Rf-Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol / konz. Ammoniak 9 : 1 : 0.1)

Beispiel 208

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(isochinolin-3-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 97% der Theorie.

$C_{24}H_{25}N_7O$ (427.51)

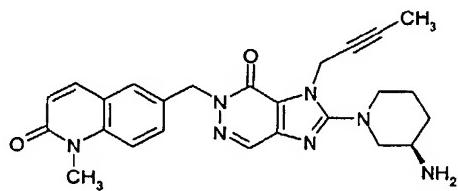
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 428$

- 15 Rf-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

Beispiel 209

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(1-methyl-1*H*-chinolin-2-on-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

- 25 Ausbeute: 32% der Theorie.

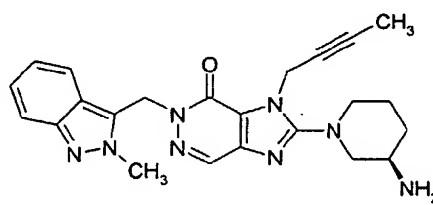
$C_{25}H_{27}N_7O_2$ (457.54)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 458$

Rf-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

Beispiel 210

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(2-methyl-2H-indazol-3-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

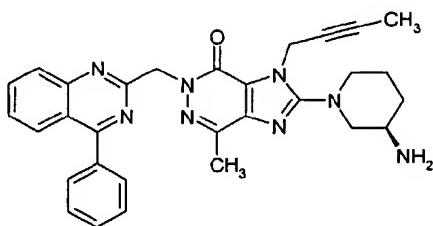


- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
Ausbeute: 84% der Theorie.
 $C_{23}H_{26}N_8O$ (430.52)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 431$
- 15 Rf-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

Beispiel 211

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-7-methyl-5-(4-phenyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

- 25 Ausbeute: 29% der Theorie.
 $C_{30}H_{30}N_8O$ (518.63)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 519$

Rf-Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 8 : 2)

Beispiel 212

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-7-methyl-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 61% der Theorie.

$C_{25}H_{28}N_8O$ (456.55)

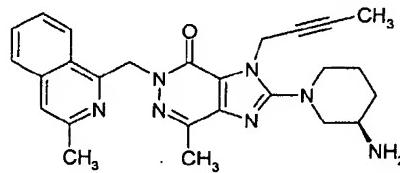
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 457$

- 15 Rf-Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

Beispiel 213

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-7-methyl-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

- 25 Ausbeute: 56% der Theorie.

$C_{26}H_{29}N_7O$ (455.57)

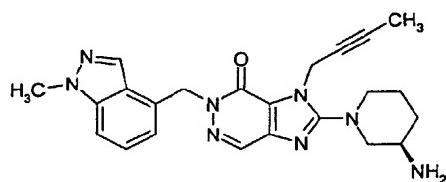
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 456$

Rf-Wert: 0.53

(Kieselgel RP-8; Wasser / Acetonitril / Trifluoressigsäure 50 : 50 : 0.1)

Beispiel 214

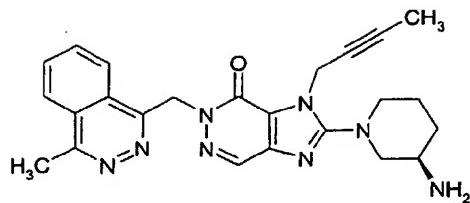
- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(1-methyl-1H-indazol-4-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
Ausbeute: 45% der Theorie.
 $C_{23}H_{26}N_8O$ (430.52)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 431$
- 15 HPLC-Analytik:
Die HPLC-Analytik erfolgte unter folgenden experimentellen Bedingungen:
Säule: Xterra MS18; 3.5 μ m; 4.6 x 50 mm
Fluß: 1 mL/min
Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure
20 Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure
Gradient: 5% B → 98% B innerhalb 5 min.; 98% B halten bis 7.5 min.
Für diese Substanz wurde eine Retentionszeit von 3.13 min. beobachtet.

Beispiel 215

- 25 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-methyl-phthalazin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

5 Ausbeute: 48% der Theorie.

$C_{24}H_{26}N_8O$ (442.53)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 433$

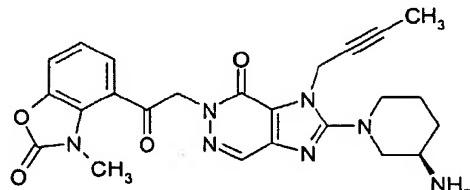
HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 2.53 min.

10

Beispiel 216

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-[2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



15

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 36% der Theorie.

20 $C_{24}H_{25}N_7O_4$ (475.51)

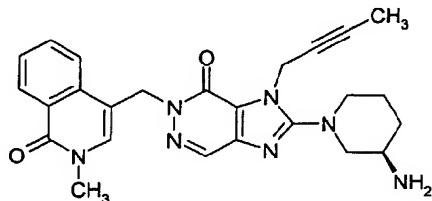
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 476$

HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 3.30 min.

Beispiel 217

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(2-methyl-2H-isochinolin-1-on-4-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



5

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 18% der Theorie.

10 C₂₅H₂₇N₇O₂ (457.54)

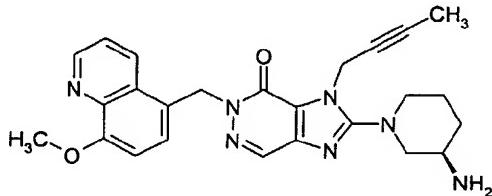
Massenspektrum: (M + H)⁺ = 458

HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 2.67 min.

15 **Beispiel 218**

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(8-methoxy-chinolin-5-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



20

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 33% der Theorie.

C₂₅H₂₇N₇O₂ (457.54)

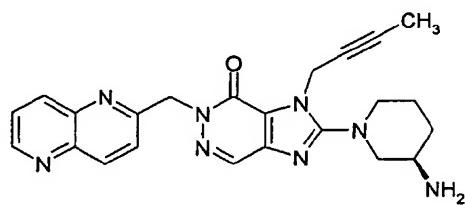
25 Massenspektrum: (M + H)⁺ = 458

HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 3.18 min.

Beispiel 219

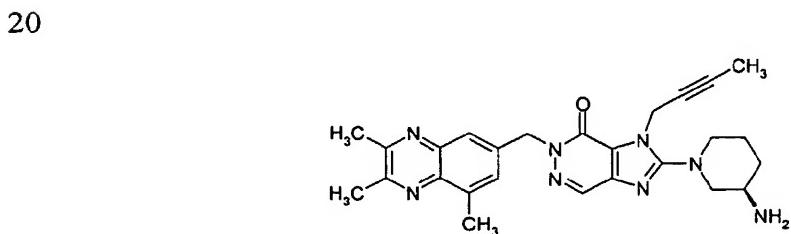
- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-([1,5]naphthyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit
10 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
Ausbeute: 25% der Theorie.
 $C_{23}H_{24}N_8O$ (428.50)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 429$
HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):
15 Retentionszeit: 2.06 min.

Beispiel 220

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



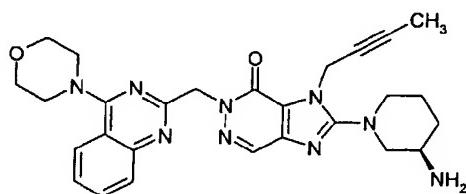
- Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit
Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
20 Ausbeute: 76% der Theorie.
 $C_{26}H_{30}N_8O$ (470.58)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 471$

HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 3.44 min.

Beispiel 221

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-morpholin-4-yl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 71% der Theorie.

$C_{27}H_{31}N_9O_2$ (513.61)

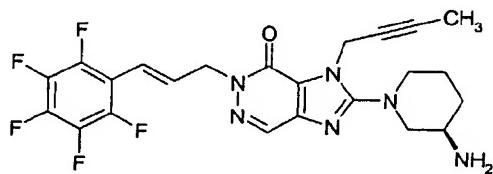
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 514$

- 15 HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 1.76 min.

Beispiel 222

- 20 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(3-pentafluorophenyl-allyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 25 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 89% der Theorie.

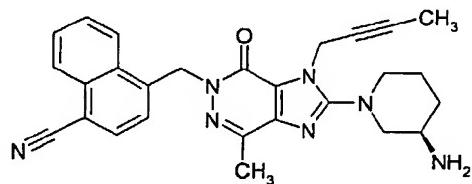
$C_{23}H_{21}F_5N_6O$ (492.46)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 493$

Rf-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

Beispiel 223

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-7-methyl-5-(4-cyano-naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.
Ausbeute: 66% der Theorie.
 $C_{27}H_{27}N_7O$ (465.56)
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 466$
- 15 Rf-Wert: 0.62
(Kieselgel RP-8; Wasser / Acetonitril / Trifluoressigsäure 50 : 50 : 0.1)

Beispiel 224

- 20 Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
25 Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon,

Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge

Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit

5 einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten

Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der

restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer

Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

10 Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

15 Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 225Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

20 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz 100,0 mg

Milchzucker 80,0 mg

Maisstärke 34,0 mg

25 Polyvinylpyrrolidon 4,0 mg

Magnesiumstearat 2,0 mg

220,0 mg

Herstellungverfahren:

30 Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C

wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt.

Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet,

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette

5 und einseitiger Teilkrebe.

Beispiel 226

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

10 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselgelsäure	10,0 mg
15 Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung:

20 Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselgelsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung

25 werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 227Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

5 Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	ca. 420,0 mg

10

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermischt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

15 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 228Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
25 Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Herstellung:

30 Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 229Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

5	Wirkstoff	1,00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
	p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
	p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g
	Rohrzucker	10,00 g
10	Glycerin	5,00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
	Aroma	0,30 g
	Wasser dest.	ad 100 ml

15 Herstellung:

- Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.
- 5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25 **Beispiel 230**Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

30	Wirkstoff	10,0 mg
	0,01 N Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5 **Beispiel 231**Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
10 0,01 N Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

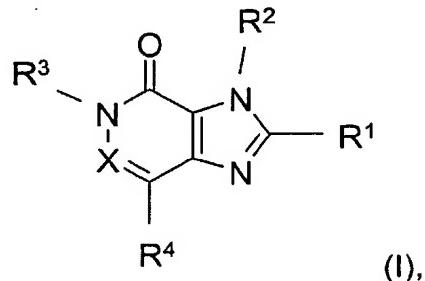
Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in der

10 X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

15 R¹ eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die im Kohlenstoffgerüst durch
eine Aminogruppe substituiert ist und durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein
kann,

eine 6- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der die Methylengruppe in 4-
Position durch eine -NH- Gruppe ersetzt ist,

20 oder eine durch eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei die C₅₋₇-Cycloalkylgruppe durch eine Aminogruppe substituiert ist
oder ein Kohlenstoffatom in 3-Position der C₅₋₇-Cycloalkylgruppe durch eine
-NH- Gruppe ersetzt ist,

25 R² eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-
oder Bromatome oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine lineare oder verzweigte C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₅-Alkinylgruppe,

5

eine C₃₋₇-Cycloalkylmethylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkenylmethylgruppe,

10 oder eine Furylmethyl-, Thienylmethyl-, Pyrrolylmethyl-, Thiazolylmethyl-, Imidazolylmethyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyridazinylmethyl- oder Pyrazinylmethylgruppe,

R³ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

15

eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein Halogenatom, eine Cyano-, eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine Methoxygruppe substituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

20 eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

25 in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-amino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

30 eine (3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl)-carbonylmethylgruppe,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

eine Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Morphin-4-yl-, Pyridyl- oder Phenylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

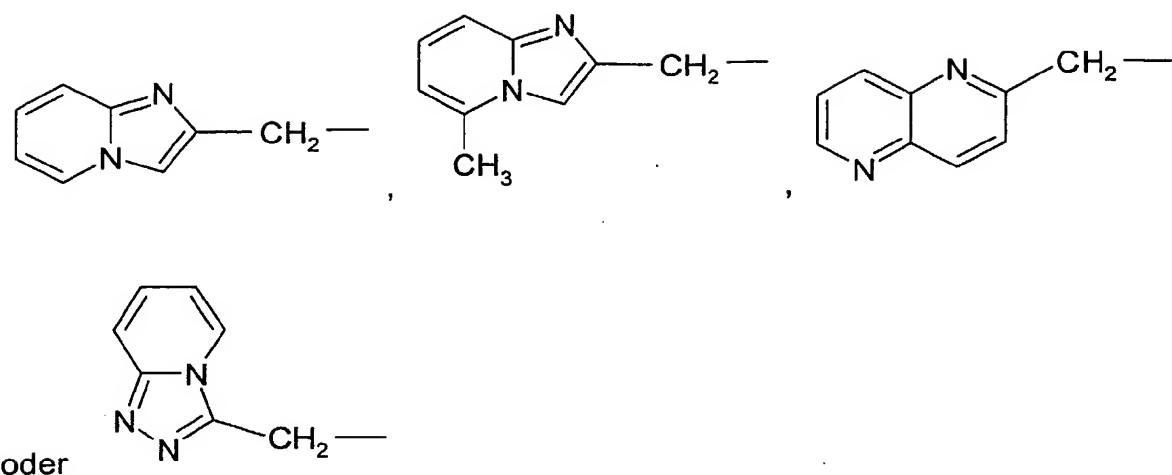
und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring, der gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, ankondensiert sein kann

und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankondensierten Phenylrings erfolgen kann,

30

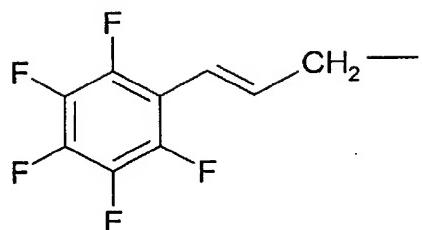
eine bicyclische Heteroarylmethylgruppe gemäß einer der Formeln

108

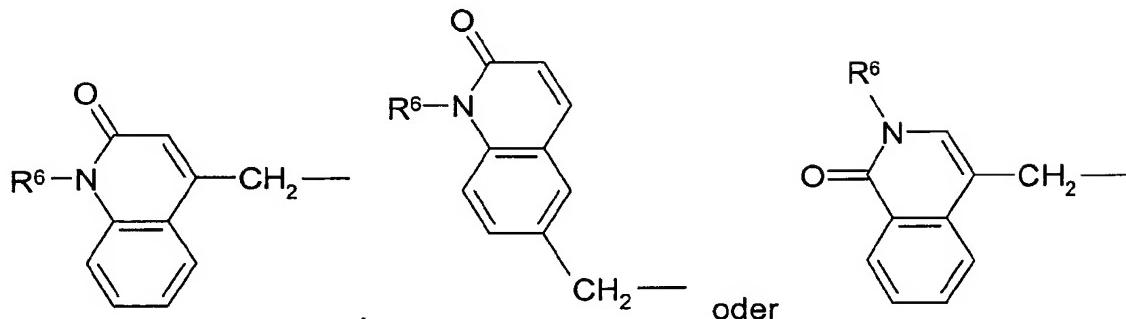


5

eine Gruppe der Formel



10 oder eine Gruppe der Formeln

in der R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,15 und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

- 5 und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, und deren Salze.

10

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

15

R¹ eine Piperazin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-pyrrolidin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, (2-Amino-cyclohexyl)-amino- oder Piperidin-3-yl-aminogruppe,

20

R² eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluoratome, durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine lineare oder verzweigte C₃₋₈-Alkenylgruppe,

25

eine Propin-3-yl- oder But-2-in-4-ylgruppe,

eine Cyclopropylmethylgruppe,

30

eine C₅₋₇-Cycloalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe,

R³ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Cyano-, C₁₋₃-Alkyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenyl-C₁₋₂-alkyl- oder

5 Naphthyl-C₁₋₂-alkylgruppe,

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

10

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, (C₁₋₃-Alkylamino)-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, [Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-amino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

15

eine (3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl)-carbonylmethylgruppe,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

20

eine Heteroaryl-methylgruppe,

25

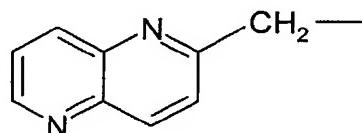
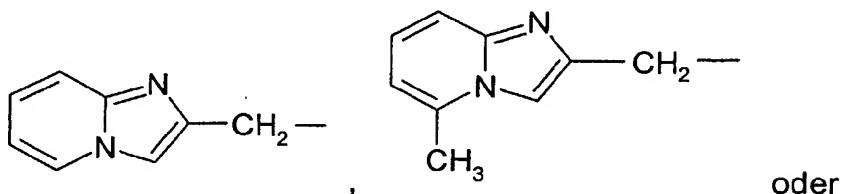
wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Pyridyl- oder Phenylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiadiazolyl- oder Thienylgruppe zu verstehen ist,

30

und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring, der gegebenenfalls durch ein Chloratom, durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, ankondensiert sein kann

und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des an kondensierten Phenylrings erfolgen kann,

5 eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methyl-gruppe der Formeln

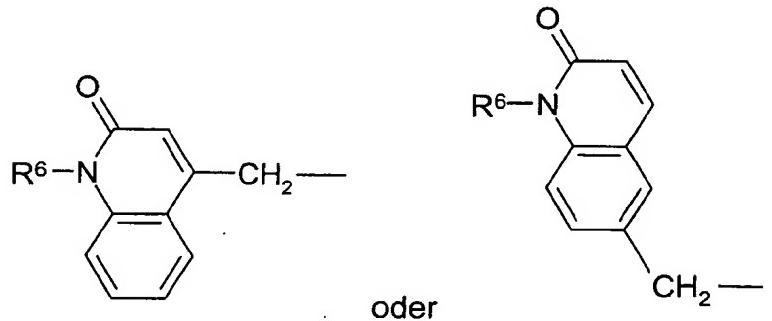


10

eine 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-gruppe der Formel



15 oder eine Gruppe der Formeln



in der R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als
5 zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, gerad-
kettig oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder
Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

10 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze.

15 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R², R³ und R⁴ wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und

R¹ eine 3-Amino-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

20 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze.

25 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

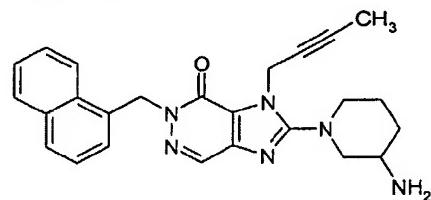
X, R¹, R³ und R⁴ wie in Anspruch 2 oder 3 erwähnt definiert sind und

30 R² eine 3-Methylallyl-, eine 3,3-Dimethylallyl- oder eine But-2-in-4-ylgruppe
bedeutet,

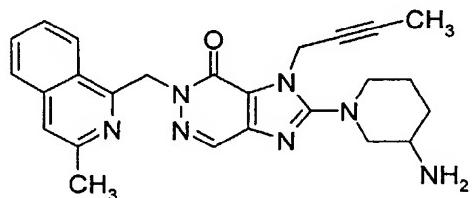
deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

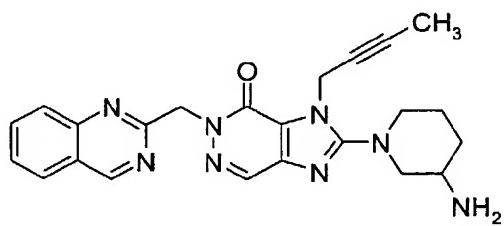


- (2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



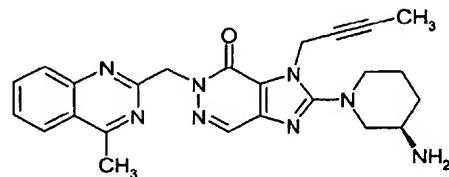
10

- (3) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

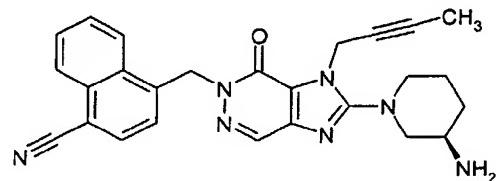


15

- (4) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

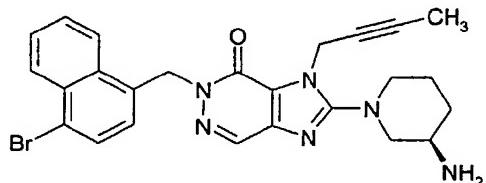


- (5) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-cyano-naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



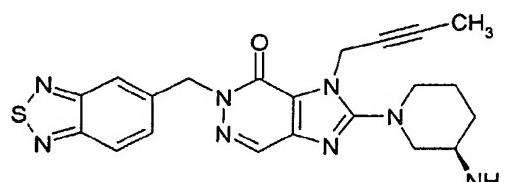
5

- (6) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-bromnaphth-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



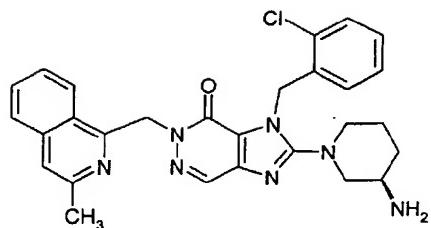
10

- (7) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



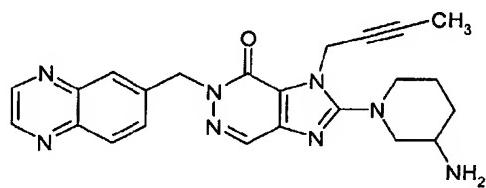
15

- (8) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-chlorbenzyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

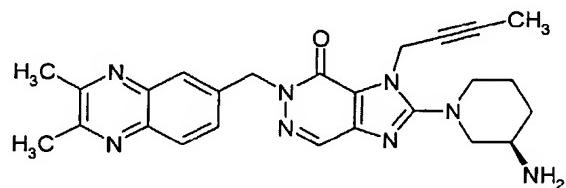


- (9) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5

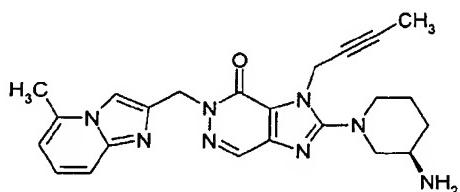


- (10) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(2,3-dimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



10

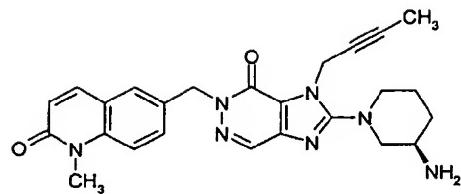
- (11) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(5-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



15

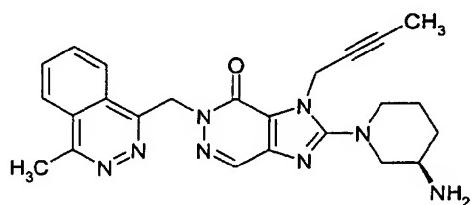
- (12) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(1-methyl-1H-chinolin-2-on-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

116



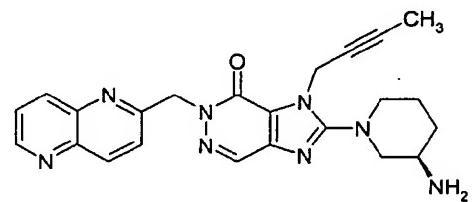
- (13) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(4-methyl-phthalazin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5



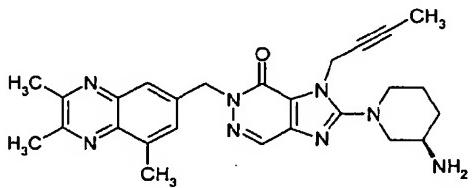
- (14) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-([1,5]naphthyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

10



- (15) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-inyl)-5-(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

15



20

sowie deren Enantiomere und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1

5 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der An-

sprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines Salzes gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

15

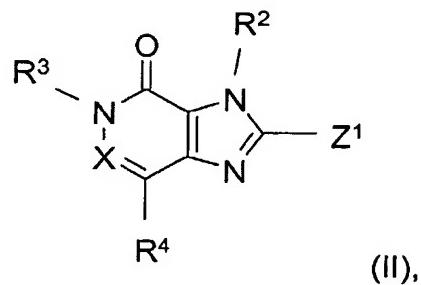
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

20

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

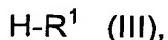
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



in der X, R², R³ und R⁴ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und Z¹ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe bedeutet,

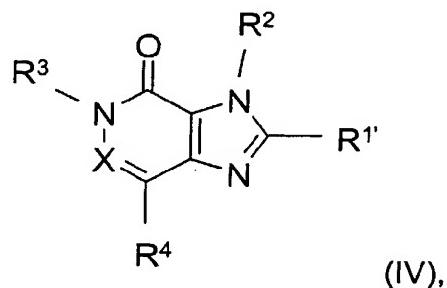
- 5 mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der R¹ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, umgesetzt wird oder

10

- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 15 in der R², R³ und R⁴ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und R^{1'} eine der eingangs für R¹ erwähnten Gruppen bedeutet, in der die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, entschützt wird und

- 20 gewünschtenfalls anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendet Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

25

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13648

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61P5/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03 104229 A (KIRA KAZUNOBU ;RICHARD CLARK (JP); EISAI CO LTD (JP); EMORI EITA () 18 December 2003 (2003-12-18) Caplus-Rn's: 635720-58-0;635720-62-6;635729-64-8; 635720-88-6;635720-90-0;635721-58-3; 635721-02-7;635721-04-9;635721-58-3; 635721-74-3;635721-88-9;635722-16-6; 635722-20-2 ---	1, 2, 4, 6-9
A	WO 02 14271 A (AKAHOSHI FUMIHIKO ;HAYASHI YOSHIHARU (JP); SAKASHITA HIROSHI (JP);) 21 February 2002 (2002-02-21) the whole document ---	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2004

Date of mailing of the international search report

05/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 03/13648

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03104229	A	18-12-2003	WO	03104229 A1		18-12-2003
WO 0214271	A	21-02-2002	AU	7775401 A		25-02-2002
			BR	0113146 A		24-06-2003
			CA	2418656 A1		21-02-2002
			CN	1441779 T		10-09-2003
			EP	1308439 A1		07-05-2003
			HU	0300746 A2		28-10-2003
			WO	0214271 A1		21-02-2002
			NO	20030619 A		26-02-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13648

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D487/04 A61P5/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 03 104229 A (KIRA KAZUNOBU ;RICHARD CLARK (JP); EISAI CO LTD (JP); EMORI EITA () 18. Dezember 2003 (2003-12-18) Caplus-Rn's: 635720-58-0;635720-62-6;635729-64-8; 635720-88-6;635720-90-0;635721-58-3; 635721-02-7;635721-04-9;635721-58-3; 635721-74-3;635721-88-9;635722-16-6; 635722-20-2 -----	1,2,4, 6-9
A	WO 02 14271 A (AKAHOSHI FUMIHIKO ;HAYASHI YOSHIHARU (JP); SAKASHITA HIROSHI (JP);) 21. Februar 2002 (2002-02-21) das ganze Dokument -----	1-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussicht oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29. März 2004

05/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/13648

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03104229	A	18-12-2003	WO	03104229 A1	18-12-2003

WO 0214271	A	21-02-2002	AU	7775401 A	25-02-2002
			BR	0113146 A	24-06-2003
			CA	2418656 A1	21-02-2002
			CN	1441779 T	10-09-2003
			EP	1308439 A1	07-05-2003
			HU	0300746 A2	28-10-2003
			WO	0214271 A1	21-02-2002
			NO	20030619 A	26-02-2003
